

**Potentielle Wirkstoffe durch intramolekulare
Cyclisierung von Naphthyl-, Tetralyl-, und
Indolyl-tetrahydropyridinen —
Ein neuer Zugang zum Ergolin-Gerüst**

Eugen Hargasser

München 1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Potentielle Wirkstoffe durch intramolekulare
Cyclisierung von Naphthyl-, Tetralyl-, und
Indolyl-tetrahydropyridinen -
Ein neuer Zugang zum Ergolin-Gerüst

Dissertation der Fakultät für Chemie und
Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Eugen Hargasser
aus München

München 1987

1. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Reimann
2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Die Dissertation wurde am 23.3.1987 der
Fakultät zur Beurteilung vorgelegt.

Tag der mündlichen Prüfung: 29.5.1987

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Reimann angefertigt.

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. E. Reimann sehr herzlich danken.

Herrn Prof. F. Eiden danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Ich danke Frau I. Stekker und Frau K. Fritsch für
die Anfertigung der ^1H -NMR-Spektren und der
CHN-Analysen und Frau E. Visintainer für die
Aufnahme der Massenspektren und der ^{13}C -NMR-Spektren.

Herrn Dr. J. Schünemann danke ich für die
Durchführung der pharmakologischen Testung.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Themenstellung	3
2. Allgemeiner Teil	10
2.1. Synthese der als Ausgangsstoffe benötigten Pyridin-Derivate	34
2.1.1. 2-Brom-3-methyl-pyridin	37
2.1.2. 3-Cyano-4-methyl-pyridin	40
2.1.3. 4-Methyl-3-pyridincarbaldehyd	41
2.1.4. 4-Methyl-3-pyridincarbonsäure	42
2.2. Überbrückte 1-Naphthyl-tetrahydropyridyl-Derivate: Synthese und Cyclisierungsversuche	13
2.2.1. Aufbau der Cyclisierungsvorstufe 1,3-Dimethyl-2-(1-naphthylmethyl)- -1,2,5,6-tetrahydropyridin	23
2.2.1.1. Synthese von 2-[Hydroxy-(1-naphthylmethyl)]-3-methyl-pyridin	44
2.2.1.1.1. Versuche zur Hydrogenolyse des Alkohols	44
und des entsprechenden Methylethers	55
2.2.1.2. Oxidation des Alkohols	44
zum Keton 1-Naphthyl 2-(3-Methylpyridyl)keton	56
und dessen Wolff-Kishner-Reduktion zur entsprechenden Methylenverbindung	57
2.2.1.3. Synthese des Methiodids von	57
und Reduktion mit Natriumborhydrid zu	23
2.2.1.4. Versuche zur Cyclisierung von	23
2.2.2. Aufbau der Cyclisierungsvorstufe 1,4-Dimethyl-3-(1-naphthylmethyl)- -1,2,5,6-tetrahydropyridin	62
2.2.2.1. Synthese von 1-Naphthyl 3-(4-Methylpyridyl)keton	65
und dessen Wolff-Kishner-Reduktion zur entsprechenden Methylenverbindung	66
2.2.2.2. Synthese des Methiodids von	66
Reduktion mit Natriumborhydrid zu	62

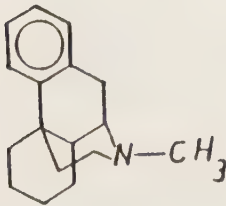
2.2.2.3.	Versuche zur Cyclisierung von 62	25
2.2.3.	Aufbau des Homologen von 62	
	1,4-Dimethyl-3-[2-(1-naphthyl)ethyl]-- 1,2,5,6-tetrahydropyridin, als Cycli- sierungsvorstufe 70	26
2.2.3.1.	Synthese von 3-(1-Naphthylactetyl)- -4-methyl-pyridin 72 und dessen Wolff-Kishner-Reduktion zur entspre- chenden Methylenverbindung 75	26
2.2.3.2.	Synthese des Metholodids von 75 und Reduktion mit Natriumborhydrid zu 70	28
2.2.3.3.	Cyclisierung von 70 mit Bromwasser- stoffsäure	29
2.3.	Überbrückte 1-Tetralyl-tetrahydropyridyl- Derivate: Synthese und Cyclisierungsversuche	34
2.3.1.	Aufbau der 1,4-Dimethyl-3-(1,2,3,4- -tetrahydronaphthalin-1-yl-methyl)- -1,2,5,6-tetrahydropyridine 25a und 25b als Cyclisierungsvorstufen	34
2.3.1.1.	Synthese des Wadsworth-Emmons-Reagenzes 4-Methyl-diethyl 3-pyridylmethylphos- phonat 95	34
2.3.1.2.	Synthese der Wittig-Reagenzien Tetralyl- -1-triphenylphosphoniumbromid 101a bzw. 6-Methoxy-tetralyl-1-triphenylphos- phoniumbromid 101b	37
2.3.1.3.	Wittig-Reaktion zur Herstellung der 3-(Tetralin-1-yliden-methyl)-4-methyl- pyridine 97a bzw. 97b	40
2.3.1.4.	Isomerisierung der Wittig-Produkte 97a bzw. 97b zu den entsprechenden Verbin- dungen mit endocyclischer Lage der Doppelbindung 109a bzw. 109b	44

2.3.1.5.	Katalytische Hydrierung von 97 _{ab} bzw. 109 _{ab} zu den entsprechenden Methylenverbindungen 110 _a bzw. 110 _b	45
2.3.1.6.	Synthese der Metholodide von 110 _{ab} und Reduktion mit Natriumborhydrid zu 25 _{ab}	45
2.3.1.7.	Cyclisierung von 25 _a bzw. 25 _b mit Bromwasserstoffsäure	47
2.3.1.8.	Cyclisierung von 25 _a mit Bortrifluorid/Phosphorsäure	53
2.3.1.9.	Synthese von 116 durch Veretherung von 26 _b	59
2.3.1.10.	Racematspaltung von 26 _a und 116	59
2.3.1.11.	Demethylierung der Cyclisierungsprodukte 26 _a bzw. 116 zu den entsprechenden sekundären Aminen	61
2.3.1.12.	Verknüpfung der Demethylierungsprodukte 118 _a bzw. 118 _b mit verschiedenen pharmakologisch interessanten Substituenten	63
2.4.	Überbrückte Tetrahydropyridyl-3-indolyl-Derivate: Synthese und Cyclisierungsversuche	68
2.4.1.	Aufbau von 1-Methyl-3-[2-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-ethyl]-indol 134	68
2.4.1.1.	Synthese des Wittig-Reagenzes (1-Methylindol-3-ylmethyl)triphenylphosphoniumbromid 131 _a	68
2.4.1.2.	Wittig-Reaktion zur Herstellung von 1-Methyl-3-[2-(3-pyridyl)vinyl]-indol 138 und dessen katalytische Hydrierung zu 140	71
2.4.1.3.	Synthese des Metholodids von 140 und Reduktion mit Natriumborhydrid zu 134	72

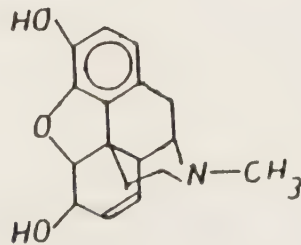
2.4.1.4.	Cyclisierung von 134 durch Polonovski-Reaktion	73
2.4.1.5.	Cyclisierungsversuch von 134 mit Protonensäuren	78
2.4.2.	Aufbau der 1-Methyl-(1,3-dimethyl- -1,2,5,6-tetrahydropyridin-2-yl-methyl)- indole 27a bzw. 27b als Cyclisierungs- vorstufen	79
2.4.2.1.	Synthese der 1-Methyl-3-[hydroxy- -(3-methyl-pyridin-2-yl)-methyl]-indole 152a bzw. 152b	80
2.4.2.2.	Hydrogenolyse der Alkohole 152a und 152b bzw. der entsprechenden Methylether 157a bzw. 157b zu den Methylenverbindungen 154a bzw. 154b	82
2.4.2.2.1.	Synthese von 3-Indolyl 3-(4-Methyl-pyri- dyl)keton 160	86
2.4.2.3.	Synthese der Metholodide von 154a bzw. 154b und Reduktion mit Natriumborhydrid zu 27a bzw. 27b	88
2.4.2.3.1.	Versuche zur Cyclisierung von 27a bzw. 27b	90
2.4.2.4.	Reduktion von 27a bzw. 27b mit Natrium- cyanborhydrid zu den entsprechenden Indo- linen 170a bzw. 170b	92
2.4.2.5.	Cyclisierungsversuche von 170a und 170b	93
2.4.2.5.1.	Cyclisierung von 170a mit Trifluor- methansulfonsäure	95
2.5.	Pharmakologische Testung	100
2.5.1.	Ergebnisse	100
2.5.1.1.	Verhaltensbeobachtung nach Irwin	100
2.5.1.2.	Beeinflussung der Spontanmotilität	102
2.5.1.3.	Essigsäure-(writhing)-Test	102
2.5.1.3.1.	Prüfung auf Naloxan-antagonistische Wirkung im "writhing-Test"	103
3.	Zusammenfassung	105
4.	Experimenteller Teil	111
5.	Spektrenanhang	202
6.	Literaturverzeichnis	232

1. Einleitung

Einen besonderen Fortschritt auf dem Gebiet der morphinartigen Analgetica brachte im Jahr 1946 die von Grewe publizierte Synthese des N-Methylmorphinans **1**.¹⁾ Damit war es erstmals gelungen, das vollständige Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüst des Opiumalkaloids Morphin aufzubauen.

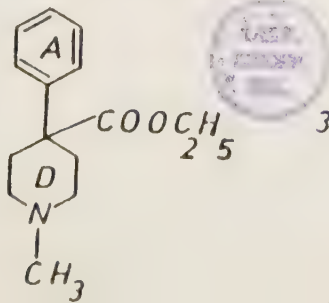


1

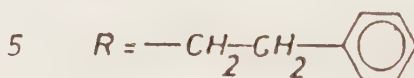
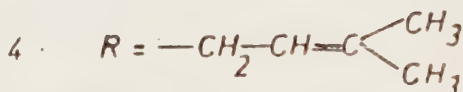
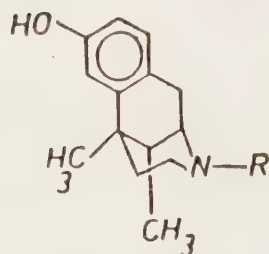


2

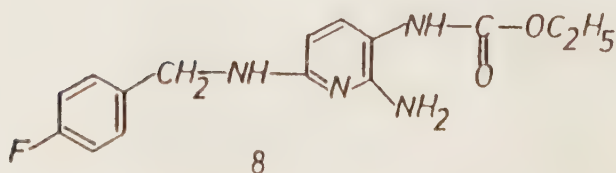
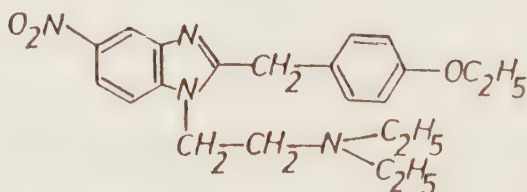
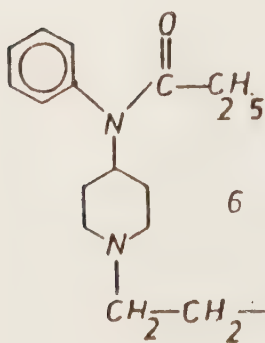
Die Totalsynthese des Morphins konnte 6 Jahre später von Gates und Tschudi²⁾ veröffentlicht werden. Die Grewesche Synthese eröffnete neue Möglichkeiten für die Entwicklung weiterer Analgetica; denn das N-Methylmorphinan zeigt bereits das charakteristische Wirkungsbild des Morphins. Als ein noch einfacheres Morphin-Modell kann das 1938 von Elsleb³⁾ synthetisierte Pethidin **3** aufgefaßt werden. Es besitzt lediglich noch die Ringe A und D des Morphins.



Diese Ähnlichkeit von Pethidin und Morphin führte Schaumann⁴⁾ dazu, die 4-Phenylpiperidin-Struktur als analgethische Gruppierung zu postulieren. Auch die von May⁵⁾ entwickelten Analgetica aus der Benzomorphan-Reihe zeigen diese Struktur. Hier seien als im Handel befindliche Vertreter das Pentazocin (Fortral^R) 4 und Phenazocin (Pyridium^R) 5 genannt.

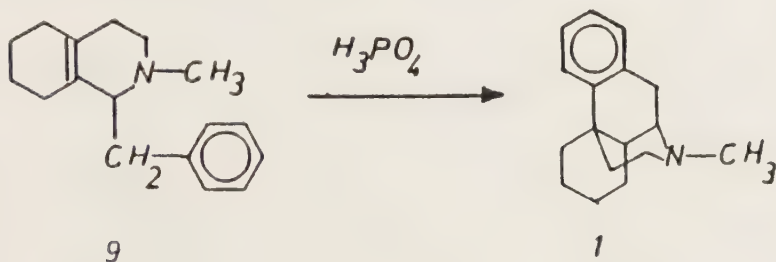


Im Laufe der Jahre fand man jedoch auch Analgetica mit morphinähnlichen Wirkungen, wie z.B. das Fentanyl^R 6 oder das Nitrobenzimidazol-Derivat 7, deren Strukturen nicht zur Hypothese Schaumanns passen. Hierzu gehört auch das neu im Handel befindliche Flupirtin (Katadolon^R) 8.

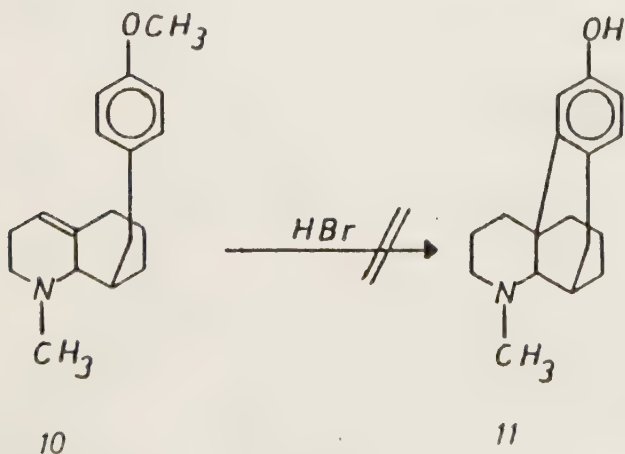


1.1. Themenstellung

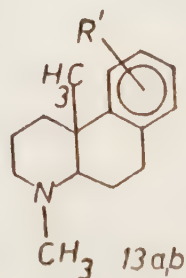
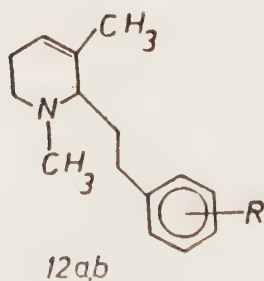
Bei der Synthese der Morphinane **1** nimmt das Octahydroisochinolin-Derivat **9** eine Schlüsselstellung ein. Der Ringschluß wird durch intramolekulare Aromatenalkylierung mit Hilfe starker Säuren erreicht.



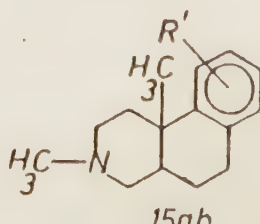
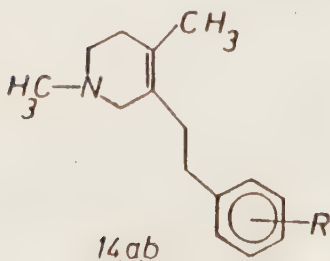
Auf diese Weise ein N-Stellungsisomer des Morphinans zu erhalten, wurde 1969 in unserem Arbeitskreis von Kothari⁶⁾ versucht.



Das Octahydrochinolin-Derivat **10** sollte mit Bromwasserstoffsäure bzw. Polyphosphorsäure intramolekular zu N-Methyl-8-aza-des-N-morphinan **11** cyclisiert werden. Dieses Grundgerüst war schon von Sugimoto⁷⁾ auf einem über viele Stufen führenden Syntheseweg hergestellt worden. Das Produkt **11** war aber nicht mit einer authentischen Vergleichssubstanz identisch. Offensichtlich kann mit **10** als Cyclisierungsvorstufe kein Ringschluß erreicht werden. Ein möglicher Grund für das unbefriedigende Ergebnis wurde darin vermutet, daß in **10** eine monotertiäre C=C-Doppelbindung vorliegt, während in den Vorstufen des Morphinans und Benzomorphans bekanntlich jeweils eine ditertiäre Doppelbindung vorliegt. Das Molekül **10** wurde daraufhin vereinfacht und es zeigte sich, daß 2-(2-Phenyl-ethyl)-tetrahydropyridine **12a,b** trotz monotertiärer Doppelbindung zu Octahydrobenzo[f]chinolin-Derivaten **13a,b** cyclisiert werden können.⁸⁾

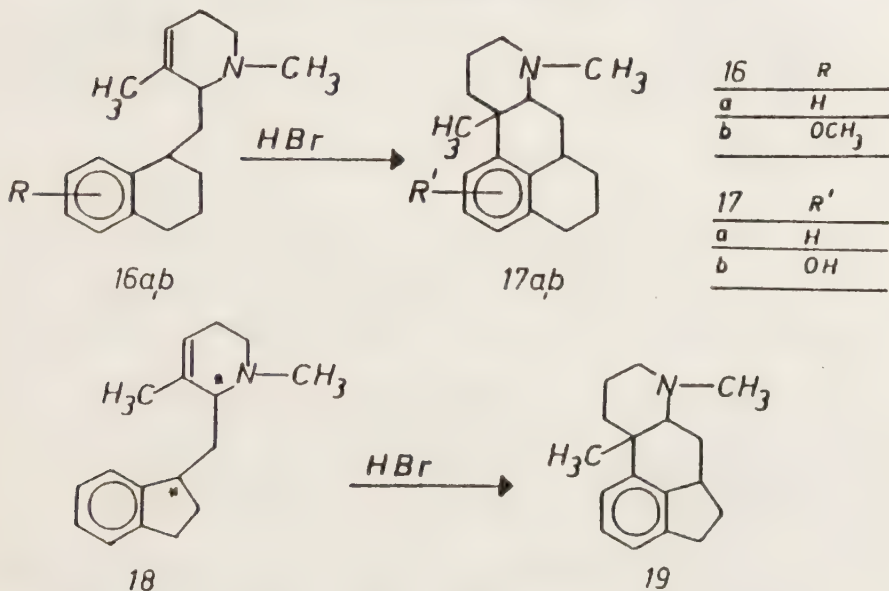


In der hierzu isomeren Reihe enthalten die Cyclisierungsvorstufen **14a,b** eine ditertiäre Doppelbindung.⁹⁾

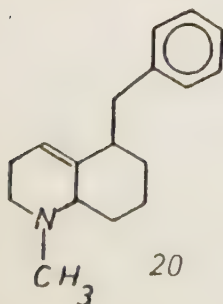


12, 14	R
a	H
b	OCH ₃
13, 15	R'
a	H
b	OH

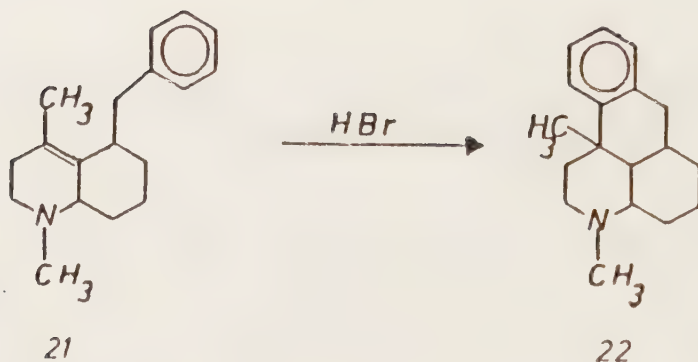
Wie weiter von Bauer¹⁰⁾ gezeigt wurde, sind auch bei folgender anderer Annelierung der Cyclisierungsvorstufen 16ab, 18 intramolekulare Ringschlüsse möglich.



Diese Versuche zeigen, daß die Annelierung der Cyclisierungsvorstufe eine entscheidende Rolle spielt. Aber auch die Lage der Doppelbindung im Tetrahydropyridin-Derivat, ob mono- oder ditertiär, ist für die Möglichkeit eines Ringschlusses wichtig. So wurde z.B. in unserem Arbeitskreis die Cyclisierung einer 2,3-annelierten heterocyclischen Vorstufe, nämlich des N-Methyl-octahydrochinolin-Derivats 20 erfolglos versucht.¹¹⁾



Durch Einführung einer Methylgruppe in die 4-Stellung erhält man aus der mono- eine ditertiäre Doppelbindung. Mit 21 gelang Friesinger¹²⁾ der Ringschluß zu 22

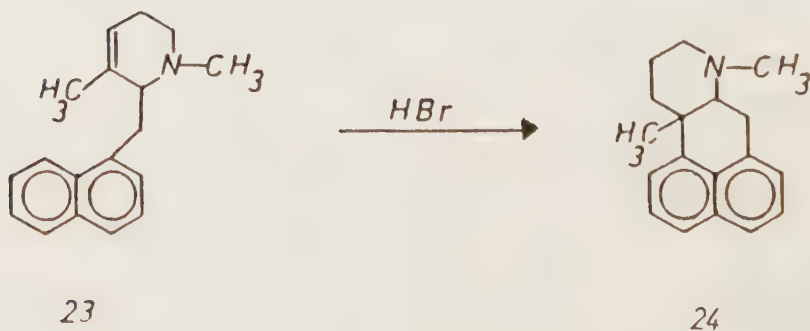


Offensichtlich ist die ditertiäre Doppelbindung so stabil, daß eine Wanderung unterbleibt und ein Ringschluß möglich wird.

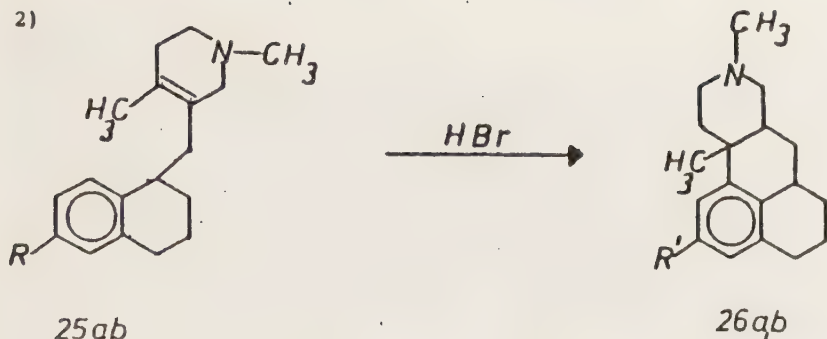
Anschließend an diese Untersuchungen war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, weitere Erfahrungen über die intramolekulare Friedel-Crafts Alkylierung (u.a. auch an kondensierten Aromatensystemen wie 23 und 27) zu sammeln.

Es sollte hierbei überprüft werden, ob mit 23 , 25a,b und 27a,b Cyclisierungen zu 24 , 26a,b und 28a,b durchgeführt werden können:

1)



2)



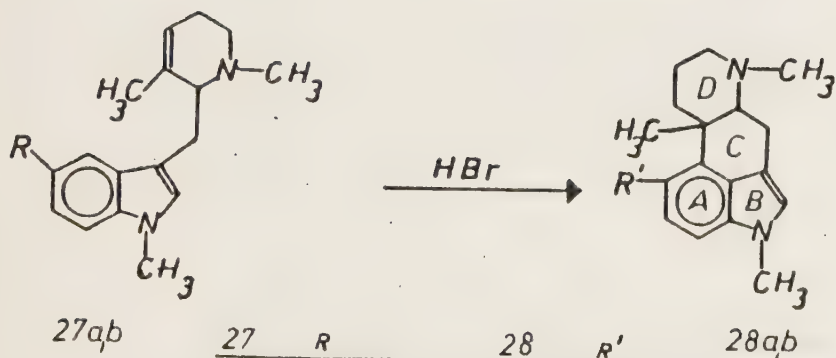
25qb

26qb

25	R
a	H
b	OCH ₃

26	R'
a	H
b	OH

3)



27qb

28qb

27	R
a	H
b	OCH ₃

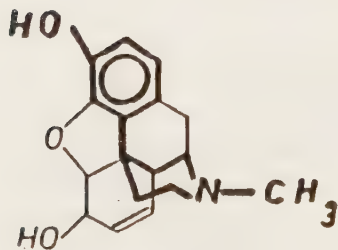
28	R'
a	H
b	OH

zu 1):

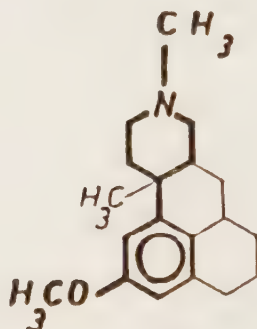
Der beabsichtigte Ringschluß von 23 zu 24 unterscheidet sich von den bisher durchgeführten darin, daß hier erstmals ein kondensiertes Aromatensystem intramolekular alkyltiert werden sollte. Dabei ist 24 ein zu 17a analoges Ringschlußprodukt.

zu 2):

In 25qb ist das Tetralin mit einem Tetrahydropyridin-Derivat mit ditertiärer Doppelbindung verknüpft. Im Vergleich zu 17qb (s.S. 5) weisen 26a und 26b 4-Phenylpiperidin-Struktur auf. Somit wäre eine analgetische Aktivität zu erwarten. Die phenolische Funktion in 6-Stellung von 26b entspricht der des Morphins 2. Ein Vergleich der Strukturen 29 und 30 macht dies deutlich.



29



30

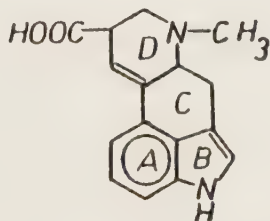
Die beiden Molekülen gemeinsame Phenylpiperidin-Struktur besitzt die Sauerstofffunktion in analoger Position. Weiter sollte mit den erhaltenen Ringschlußprodukten 26a bzw. 26b einerseits eine Racematspaltung und andererseits auch eine Demethylierung der tertiären Aminogruppe versucht werden. Die Realkylierung mit geeigneten Substituenten sollte zu pharmakologisch interessanten Wirkstoffen führen.

zu 3):

Die geplante Cyclisierung von 27 ab zu 28 ab sollte Erkenntnisse darüber bringen, ob auch das Ergolin-Gerüst durch intramolekulare Aromatenalkylierung zugänglich ist. Dies bedeutet im Vergleich zu der von Bauer¹⁰⁾ erfolgreich durchgeführten Cyclisierung von 18 zu 19 (s.S. 5) einen Austausch des Indans in 18 gegen Indol zu 27 ab . Im Vergleich mit dem Grungerüst der Lysergsäurealkaloide 31 würde die erfolgreiche Umsetzung zu 28 ab den Aufbau des Ringes C bedeuten. Wie ich der Literatur entnahm, wurde diese Synthesestrategie erst zweimal erfolgreich (allerdings mit nur geringen Ausbeuten) durchgeführt.¹³⁾

Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang auch eine von Oppolzer¹⁴⁾ stammende Synthese, bei der die Ringe C und D in einem Schritt aufgebaut werden.

Aus meiner geplanten Umsetzung von 27 ab zu 28 ab würde sich ein einfacher, und möglicherweise auch in der Ausbeute günstiger Zugang zu den lysergsäureähnlichen Verbindungen 28 ab eröffnen. In der Therapie finden Stoffe mit einer derartigen Struktur u.a. als Serotonin-antagonisten Anwendung.

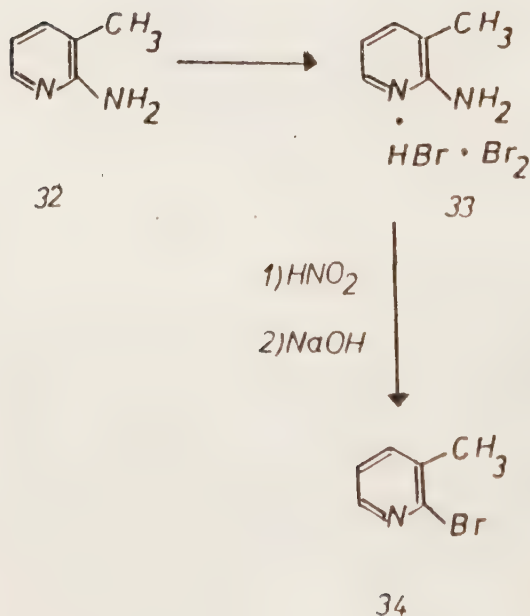


2. Allgemeiner Teil

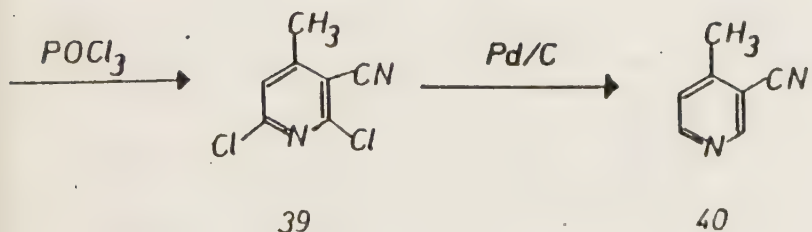
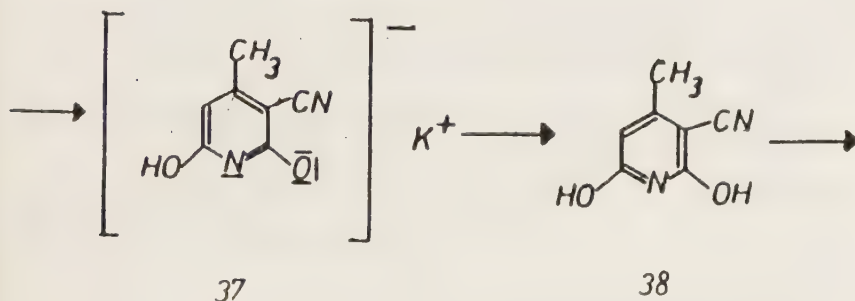
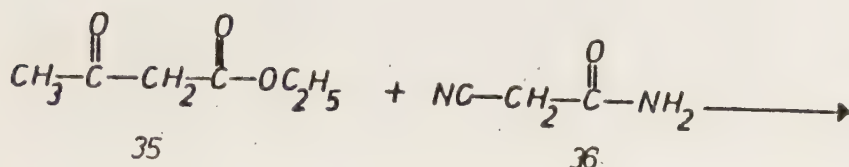
2.1. Synthese der als Ausgangsstoffe benötigten Pyridin-Derivate

2.1.1. 2-Brom-3-methyl-pyridin 34

34 kann durch Austausch der Aminogruppe von 2-Amino-3-methyl-pyridin 32 gegen Brom hergestellt werden. Dabei wird zunächst das Diazoniumperbromid 33 gebildet. Dieses kann in einer Ausbeute von 84-91% zur entsprechenden Halogenverbindung 34 zersetzt werden.^{15) 127)}



2.1.2. 3-Cyano-4-methyl-pyridin 40

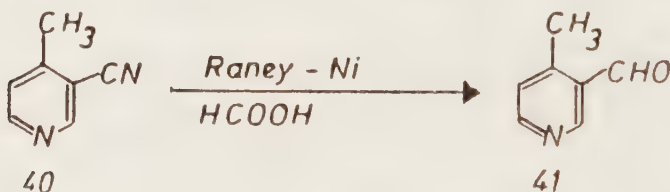


Die Synthese von 3-Cyano-4-methyl-pyridin 40 erfolgt, wie von Bobbitt und Scola¹⁶⁾ beschrieben, mit einer Guareschi-Thorpe Reaktion; hierbei wird Cyanoacetamid 36 mit Acetessigester 35 kondensiert. Es bildet sich das Kaliumsalz des 3-Cyano-2,6-dihydroxy-4-methyl-pyridin 37, woraus sich die freie Base 38 durch Ansäuern quantitativ

gewinnen läßt. Durch Erhitzen von 38 mit Phosphoroxychlorid erfolgt ein Austausch der beiden OH-Gruppen gegen Chlor zu 3-Cyano-2,6-dichlor-4-methyl-pyridin 39. Der Pyridinring-Stickstoff in dieser Verbindung ist zu schwach basisch, um ein Hydrochlorid zu bilden. Die Hydrogenolyse von 39 in Anwesenheit von Pd/C ergibt in einer Ausbeute von 72-89% schließlich 3-Cyano-4-methyl-pyridin 40.

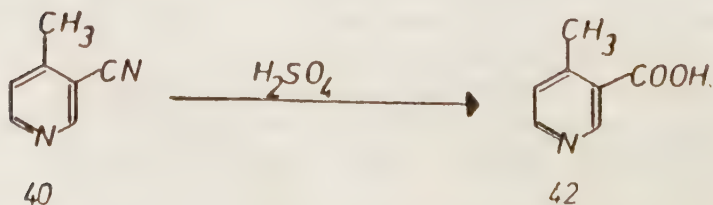
2.1.3. 4-Methyl-3-pyridincarbaldehyd 41

41 läßt sich nach einer in unserem Arbeitskreis⁹⁾ erprobten Herstellungsmethode synthetisieren. Hierbei wird das Nitril 40 zum Aldehyd 41 reduziert.



Wie die gaschromatographische Untersuchung zeigte, verlief die Reduktion von 40 jedoch bei keinem meiner Ansätze quantitativ zum Aldehyd 41. (Ausbeute: 53%; verunreinigt mit 3-33% Nitril 40). Aufgrund der extremen Oxidationsempfindlichkeit von 41 verzichtete ich auf die Abtrennung von 40. Die Verunreinigung mit variablen Mengen an 40 mußte bei der Weiterverarbeitung somit berücksichtigt werden. Deshalb wurde vor jedem Ansatz mit 41 die jeweilige Zusammensetzung gaschromatographisch ermittelt.

2.1.4. 4-Methyl-3-pyridincarbonsäure 42



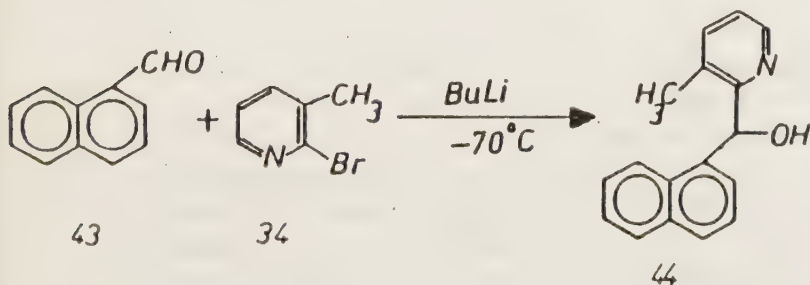
42 konnte aus 40 durch saure Hydrolyse hergestellt werden.¹⁷⁾ Da 42 durch den basischen Pyridinstickstoff und der Carboxylgruppe eine den Aminosäuren vergleichbare Struktur aufweist, mußte bei der Aufarbeitung auf die Einstellung des isoelektrischen Punktes geachtet werden. Auf diese Weise erhielt ich 42 in einer Ausbeute von 83%.

2.2. Überbrückte 1-Naphthyl-tetrahydropyridyl-Derivate: Synthese und Cyclisierungsversuche

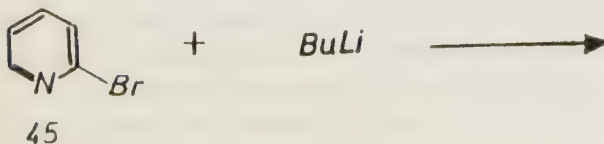
2.2.1. Aufbau der Cyclisierungsvorstufe 1,3-Dimethyl-2-(1-naphthylmethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin 23

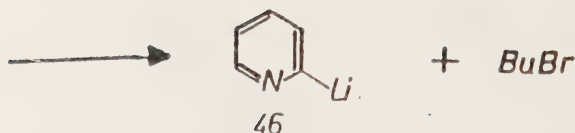
2.2.1.1. Synthese von 2-[Hydroxy-(1-naphthylmethyl)]-3-methyl-pyridin 44

Zur Verknüpfung der Naphthalin- mit der Pyridinkomponente war folgende Reaktion geplant:

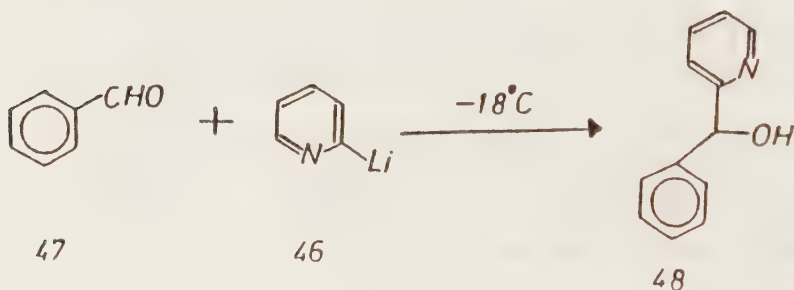


Am Kern metallierte Pyridine können durch Halogen-Metall-Austauschreaktion der entsprechenden bromierten Pyridine mit Alkyl-Lithium-Verbindungen bei niedrigen Temperaturen hergestellt werden¹⁸⁾, z.B.:





2-Lithium-pyridin 46 wird z.B. aus 2-Brom-pyridin 45 und Butyl-lithium in absolutem Ether bei -50° bis -60°C als orangefarbene Lösung erhalten.¹⁹⁾ Nach einer von Gilman und Spatz²⁰⁾ beschriebenen Methode läßt sich 46 bei -18°C in absolutem Ether mit Benzaldehyd 47 zu Pyridyl-2-phenylcarbinol 48 umsetzen.

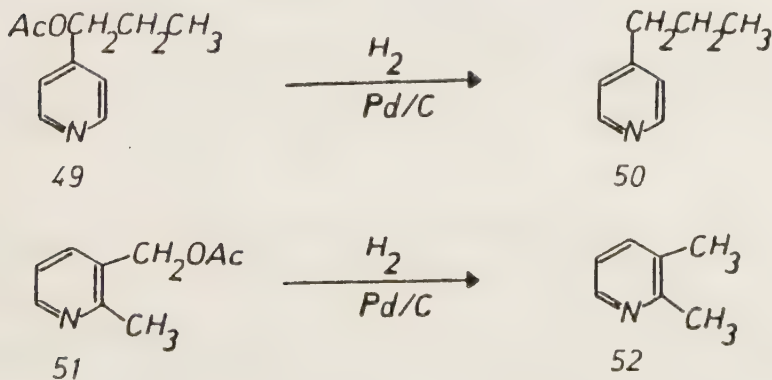


Eine analoge Umsetzung von 1-Naphthaldehyd 43 und 3-Methyl-2-lithium-pyridin sollte auch für die geplante Herstellung von 44 geeignet sein. Da das hierzu verwendete 34 in 3-Stellung eine Methylgruppe aufweist, wäre die unerwünschte Bildung eines Carbanions hierbei denkbar. Dies ist jedoch auszuschließen, da nach Kaiser und Petty²¹⁾ 3-Methyl-pyridin nur unter ganz bestimmten Reaktionsbedingungen metalliert werden kann. Der Grund dafür liegt darin, daß sich das 3-Methylcarbanion nicht wie die Anionen der 2- und 4-Methylisomere unter Einbeziehung des Ringstickstoffs resonanzstabilisieren kann. Die Reaktion wurde bei einer Temperatur von -70°C in absolutem Ether ausgeführt, da sich nach Wibaut²²⁾ oberhalb einer Temperatur von -30°C zu zersetzen beginnt. Darüberhinaus ist bei höherer Temperatur, als weiterer

Nebenreaktion, mit der Addition von BuLi an die C=N-Bindung des Pyridinrings zu rechnen. Tatsächlich konnte ich mit dieser Arbeitsweise 44 in einer Ausbeute von 78% erhalten.

2.2.1.1.1. Versuche zur Hydrogenolyse des Alkohols 44
und des entsprechenden Methylethers 55

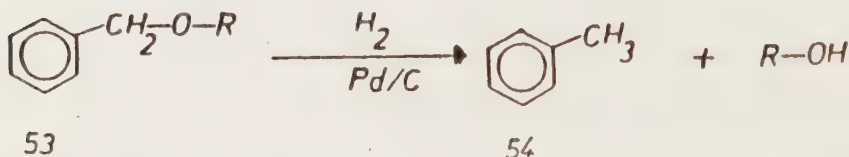
Die Verbindung 44 stellt einen Benzylalkohol dar, der sich sehr leicht zu dementsprechenden Alkylderivat 57 hydrogenolytisch spalten lassen müßte. So wurde z.B. von Baltzky und Buck²³⁾ 4-Methoxy-benzylalkohol bzw. Benzylalkohol in Ethanol mit Pd/C quantitativ zu 4-Methoxy-toluol bzw. Toluol hydriert. Noch leichter als die Hydrogenolyse von Benzylalkohol verläuft die von Benzylestern. Beispiele hierfür sind die Reduktion von Pyridyl-4-ethyl-carbinolacetat 49 zu Propylpyridin 50²⁴⁾ oder die Hydrogenolyse des 2-Methyl-3-(acetoxymethyl)-pyridins 51 zu 2,3-Dimethylpyridin (=2,3-Lutidin) 52.¹⁰⁾



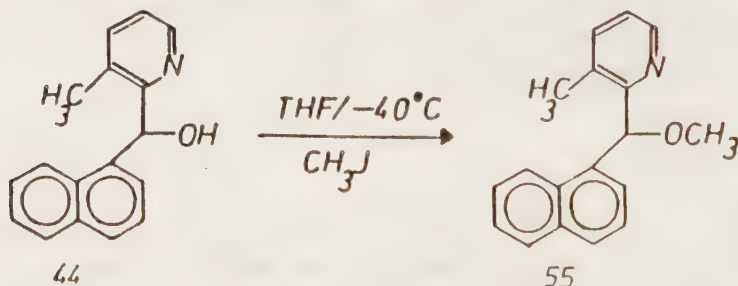
Bemerkenswert ist hierbei, daß Hydrogenolysen vor allem dann gut ablaufen, wenn sie in 3- bzw. 4-Stellung des Pyridinrings erfolgen. Bei meiner Verbindung 44 liegt dagegen eine 2-Stellung zum Pyridinring vor. Hierbei waren bisher keine Hydrogenolysen zu erreichen;^{25) 26)} es existiert jedoch auch ein Gegenbeispiel.²⁷⁾ Der Versuch, den Alkohol 44 unter veresternden Bedingungen in einer Grewe-Apparatur zu hydrieren, d.h. in Eisessig, unter Zusatz von Perchlorsäure, mit Pd/C, scheiterte;

der Ausgangsstoff 44 konnte unverändert isoliert werden.

Eine weitere Möglichkeit, die gewünschte Hydrogenolyse zu erreichen, besteht in der Spaltung der Benzyl-Sauerstoff-Bindung in Benzylethern 53 zu 54.²⁸⁾



Eine geeignete Vorschrift zur Herstellung des Methylethers von 44 findet sich in der Literatur.²⁹⁾

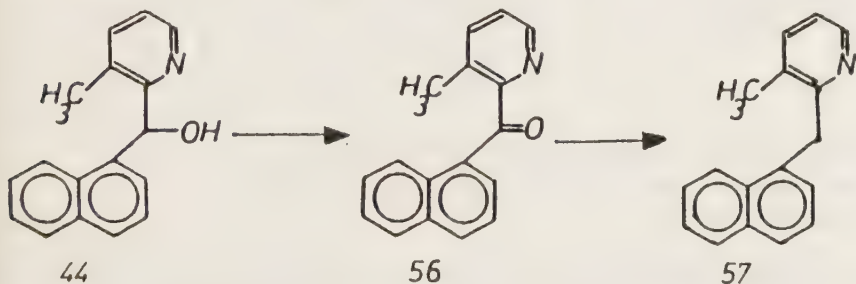


Eine Quartärnierung am Pyridinringstickstoff von 55 konnte unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht festgestellt werden.

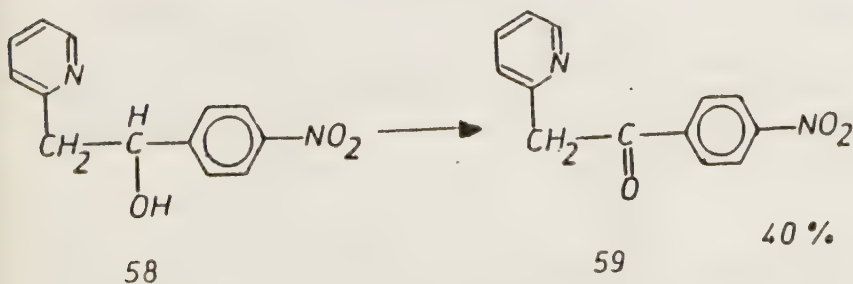
Zur Hydrogenolyse von 55 wurde äquimolar 2N-HCl zugesetzt, um die vergiftende Wirkung des Pyridinringstickstoffs auf das Palladium auszuschalten. Nach Empfehlungen von Zymalkowski³⁰⁾ löst man außerdem im Verhältnis 1:10 (g/ml) in Ethanol und benutzt eine Katalysatormenge, die dem zwanzigsten Teil des Substratgewichts entspricht. Es konnte jedoch auch mit dieser Arbeitsweise keinerlei Wasserstoffaufnahme beobachtet werden. Auch eine Hydrierung in der Parr-Apparatur bei 4 bar erbrachte keinen Erfolg. Eine Hydrogenolyse von 55 war somit, unter den angewandten Bedingungen, nicht möglich.

2.2.1.2. Oxidation des Alkohols 44 zum Keton 1-Naphthyl-
2-(3-Methylpyridyl)keton 56 und dessen
Wolff-Kishner-Reduktion zur entsprechenden Methylen-
verbindung 57

Eine andere Möglichkeit, zur gewünschten Verbindung 57 zu gelangen, besteht in der Oxidation des Alkohols 44 zum Keton 56 und der nachfolgenden Wolff-Kishner-Reduktion zu 57.

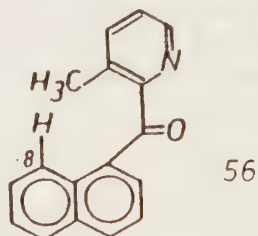
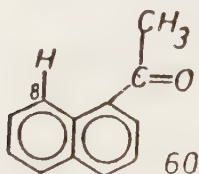


Die Oxidation des sekundären Alkohols 58 zu 59 wird in der Literatur mit einer Ausbeute von 40% beschrieben.³¹⁾ Tatsächlich gelang es mir, meinen Alkohol 44 entsprechend dieser Vorschrift, in einer Ausbeute von 72%, zu dem Keton 56 zu oxidieren.



Im ^1H -NMR-Spektrum, des bisher nicht bekannten Ketons 56,

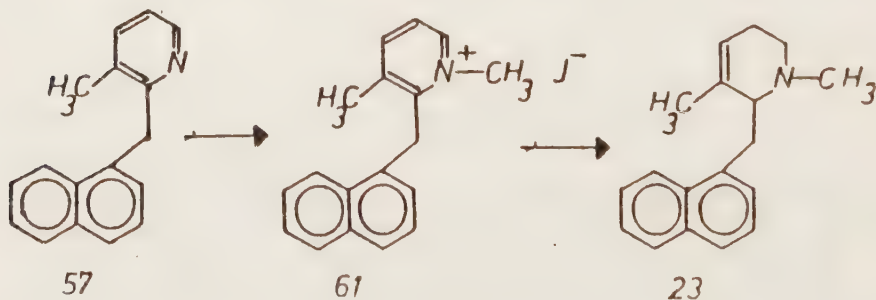
ist auffallend, daß das Proton H-8 am Naphthalinring bei 8,90-8,60 als Multipllett am weitesten im tiefen Feld erscheint; der in der Literatur³²⁾ für die Modellverbindung, 60, angegebene Wert des H-8 beträgt 8,76.



56 reduzierte ich schließlich nach Wolff-Kishner, in einer Ausbeute von 79%, zur entsprechenden Methylenverbindung 57.³³⁾

2.2.1.3. Synthese des Metholidids von 57 und Reduktion mit Natriumborhydrid zu 23

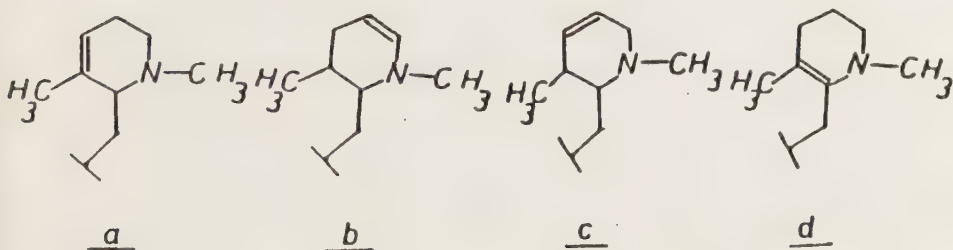
Um zur erwünschten Cyclisierungsvorstufe 23 zu gelangen, wählte ich folgende, in unserem Arbeitskreis bereits vielfach erprobte, Arbeitsweise:^{10) 12)}



Bei der Natriumborhydridreduktion des Metholidids 61 ist es wichtig auf die Konzentration der Natronlauge zu achten. Diese erhöht einerseits die Stabilität des Reduktionsmittels,³⁴⁾ andererseits wird der Angriff eines Protons aus dem Lösungsmittel auf die initial entstehende Dihydroverbindung noch nicht verhindert. Die Alkalikonzentration darf somit 1 Mol nicht überschreiten,

da ansonsten nur Dihydropyridine entstehen.³⁵⁾

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Reduktionsproduktes 23 zeigt bei 5,67-5,40 als Multiplett ein olefinisches Signal, das der Integration nach nur einem Proton entspricht. Dies spricht dafür, daß die Reduktion das gewünschte Tetrahydropyridin-Derivat a ergeben hat.

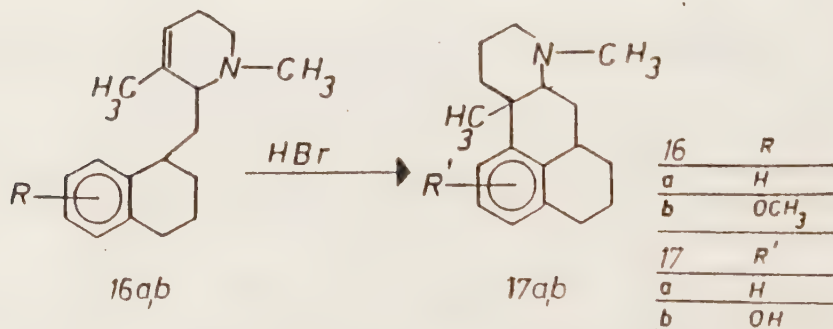


Neben der gewünschten Struktur a wären theoretisch noch drei verschiedene Lagen der Doppelbindung denkbar. Struktur d scheidet aus, da hier kein olefinisches Proton erkennbar sein dürfte. Auch die Strukturen b und c sind nicht möglich, da hierbei das Signal der Methylgruppe zu einem Dublett aufspalten müßte. Außerdem müßte das olefinische Signal zwei Protonen entsprechen. Beweisend für die Struktur a ist ferner die Methylgruppe. Diese koppelt mit dem olefinischen Proton in Allyl- und mit den beiden Protonen in Homoallylstellung. Da die entsprechenden Kopplungskonstanten von gleicher Größe sind (1,5 - 2 Hz), resultiert annähernd ein Quartett.



2.2.1.4. Versuche zur Cyclisierung von 23

Die Cyclisierung von 23 zu 24 sollte durch intramolekulare Friedel Crafts-Alkylierung erreicht werden. Eine solche Reaktion erfordert starke Protonensäuren, die durch Protonierung des Olefins ein elektrophiles Zentrum erzeugen, das dann vom aromatischen System nukleophil angegriffen werden kann.³⁶⁾ Dieser Reaktionstyp wird in unserem Arbeitskreis sehr häufig angewandt, so daß schon genügend Erfahrungen hierüber vorlagen. Dabei haben sich zwei Cyclisierungsmittel, nämlich 48% Bromwasserstoffsäure und Phosphorsäure/Bortrifluorid als besonders geeignet erwiesen. So verwendete z.B. Bauer¹⁰⁾ erfolgreich Bromwasserstoffsäure zu folgendem Ringschluß:



Dieses Olefin 16 unterscheidet sich von meiner Verbindung dadurch, daß statt des Naphthalinrings ein 1,2,3,4,-Tetrahydronaphthalinring (= Tetralin) vorliegt. Deshalb versuchte ich zunächst, eine Cyclisierung in Bromwasserstoffsäure durch 20-stündiges Erhitzen auf 130°C zu erreichen. Nach Aufarbeitung des Ansatzes zeigte das entstandene Produktgemisch auf dem Dünnschichtchromatogramm nur eine Dragendorff-positive Zone. Auch im ¹H-NMR-Spektrum waren keine Signale erkennbar, die ich hätte zuordnen können.

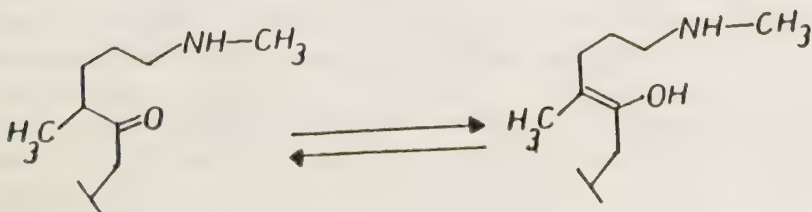
Durch die Verwendung der Lewis-Säure Bortrifluorid als Katalysator sollte die Bildung von Nebenprodukten zurückgedrängt werden. Nach Olah³⁷⁾ ist ein Bortrifluorid-Komplex mit 100%iger Phosphorsäure am aktivsten. Dammertz³⁸⁾ und Lodde²⁵⁾ führten in dieser Mischung

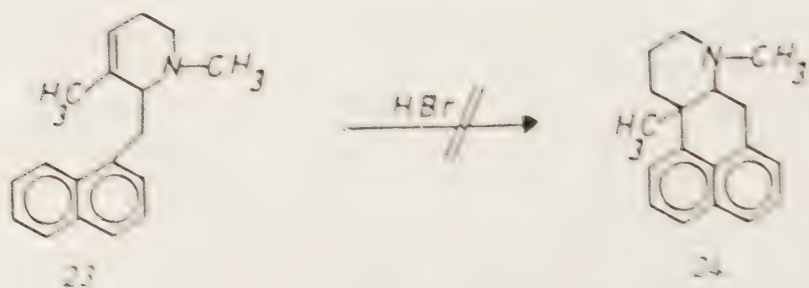
erfolgreiche Cyclisierungen durch. Mein Versuch (20 Std. bei 100-110°C) verlief jedoch auch hiermit negativ. Innerhalb der Dragendorff-positiven Zone auf dem Dünnschichtchromatogramm waren mehrere Flecke erkennbar. Eine dickschichtchromatographische Isolierung scheiterte jedoch daran, daß sich diese Stoffe als äußerst instabil erwiesen. Es trat wiederum sofortige Zersetzung ein. Sowohl Bromwasserstoffsäure als auch Bortrifluorid/Phosphorsäure wurden danach bei Raumtemperatur, 40°C, 60°C und 80°C angewandt. Bei diesen Versuchen konnte man entweder noch nicht umgesetztes Olefin, oder aber bereits Zersetzungsprodukte erkennen. Offensichtlich spielt hierbei die angewandte Temperatur eine Rolle. So ist z.B. bei Raumtemperatur der Ausgangsstoff nach einer Woche auf dem Dünnschichtchromatogramm noch gut zu erkennen, wogegen bei 130°C schon nach 4 Stunden vollständige Zersetzung eingetreten war. Ebenso verhielt es sich mit folgenden anderen Reagenzien:

- 85% Phosphorsäure bei Raumtemperatur, 80°C, 160°C;
- 48% Bromwasserstoffsäure bei Raumtemperatur, 80°C, 110°C;
- Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff bei Raumtemperatur;
- Trifluormethansulfonsäure (die zu den "Supersäuren" gerechnet wird) bei Raumtemperatur, 80°C, 160°C.

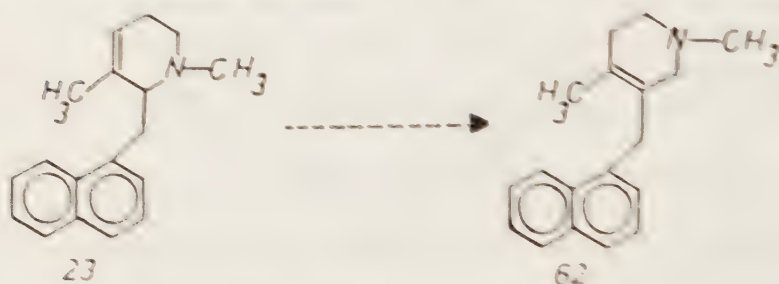
Eine Cylisierung von 23 war somit nicht möglich. Ein denkbarer Weg, auf dem die Zersetzung von 23 erfolgt sein könnte, ist folgender:¹⁰⁾

Die olefinische Doppelbindung in a (s.S. 19) ist zu einer Enaminstruktur b isomerisiert und unter den Cyclisierungsbedingungen der Heterocyclus geöffnet worden.

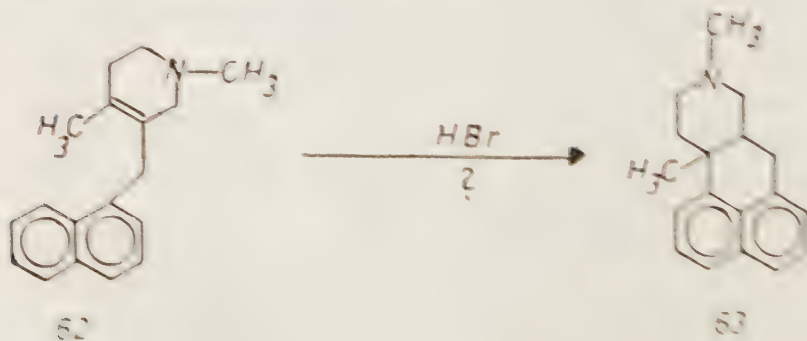




Zur Klärung der Frage, warum Olefin 23 nicht cyclisierbar war, schien es mir deshalb sinnvoll, die Tetrahydropyridin-Komponente so zu variieren, daß die olefinische Doppelbindung eine ditertiäre Lage einnehmen kann. Dies ist bei einem Übergang von 23 zu 62 der Fall.



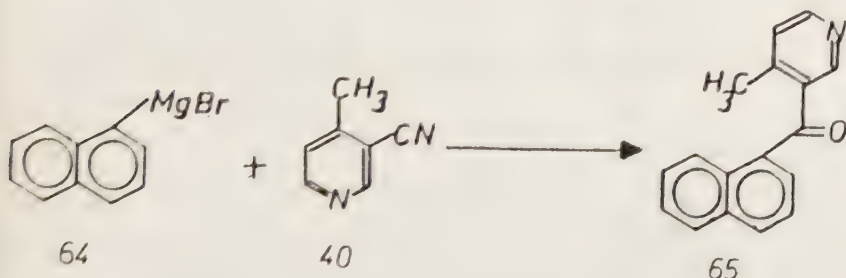
Die ditertiäre Lage der Doppelbindung in 62 ist energetisch stabiler als die monotertiäre in 23. Eine Zersetzung von 62 nach oben skizziertem Weg, d.h. durch Isomerisierung zur Enaminstruktur 63 (s.S. 8) ist somit unwahrscheinlicher als bei 23.



2.2.2. Aufbau der Cyclisierungsvorstufe 1,4-Dimethyl-3-(1-naphthylmethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin 62

2.2.2.1. Synthese von 1-Naphthyl 3-(4-Methylpyridyl)keton 65 und dessen Wolff-Kishner-Reduktion zur entsprechenden Methylenverbindung 66

Die Herstellung des Ketons 65 sollte durch Reaktion des schon beschriebenen Nitrils 40 mit dem Grignard-Reagenz von 1-Brom-naphthalin 64 möglich sein.^{39) 40)}



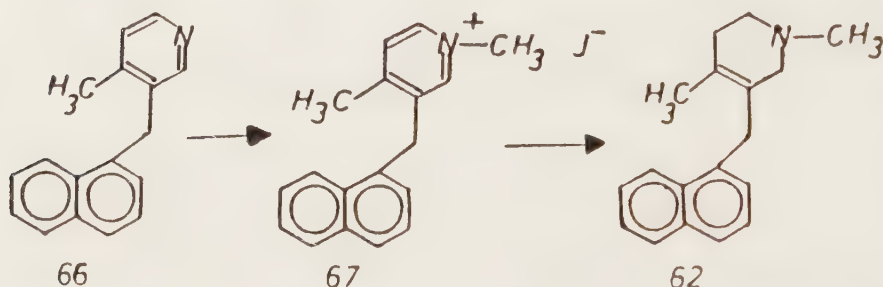
Diese Reaktion läßt sich gut verfolgen:

Bei der Zugabe des Nitrils 40 zu dem in Ether hergestellten Naphthylmagnesiumbromid entsteht an der Eintropfstelle augenblicklich eine gelb-orange Fällung. Falls nun kein Grignard-Reagenz mehr vorhanden ist, kann kein solcher Niederschlag mehr beobachtet werden. Als Nachweis für noch vorhandenes Grignard-Reagenz kann gleichzeitig auch der Gilman Test⁴¹⁾ angewandt werden. Die Zugabe des Nitrils kann daraufhin gestoppt werden. Auf diese Weise wird ein unnötiger Überschuß an wertvoller Ausgangssubstanz vermieden und nach sauer-basischer Aufarbeitung ein ziemlich sauberes Produkt, in einer Ausbeute von 69%, erhalten. Für die Zugabe von 40 ist am günstigsten eine Lösung in Benzol.

65 reduzierte ich schließlich nach Wolff-Kishner, in einer Ausbeute von 83%, zur entsprechenden Methylenverbindung 66.

2.2.2.2. Synthese des Methiodids von 66 und Reduktion mit Natriumborhydrid zu 62

Um zum Produkt 62 zu gelangen, wählte ich wieder die oben beschriebene, bewährte Arbeitsweise:



Nach Überführung von 66 in das Methiodid 67 wurde zur Herstellung des Tetrahydropyridin-Derivats 62 wieder eine Natriumborhydridreduktion durchgeführt. Im ^1H -NMR-Spektrum findet sich, entsprechend der ditertiären Lage der Doppelbindung, kein Signal für ein olefinisches Proton. Andere theoretisch denkbare Strukturen scheiden damit aus, da bei diesen zumindest ein olefinisches Proton vorhanden sein müßte. Das theoretische Verhältnis aliphatischer zu aromatischer Protonen muß bei Olefin 62 2,0 betragen. Gefunden wird ein Wert von 2,07, der hiermit sehr gut Übereinstimmt. Außerdem sind im ^1H -NMR-Spektrum die Signale für die Pyridinprotonen verschwunden. Hieraus ergibt sich, daß das gewünschte Reduktionsprodukt 62 entstanden ist.

2.2.2.3. Versuche zur Cyclisierung von 62

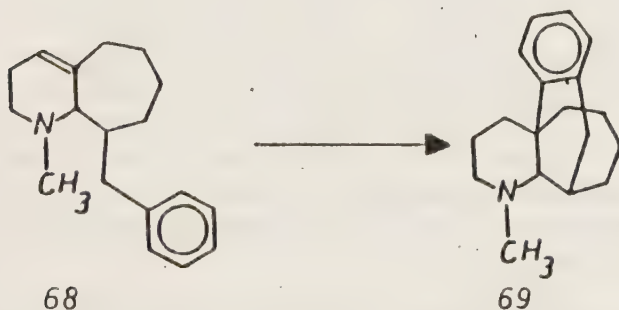
62 wurde jetzt, wie in Kapitel 2.2.1.4. beschrieben, zu 63 zu cyclisieren versucht. Bei jeder der getesteten Methoden trat jeweils Zersetzung des Ausgangsstoffes 62 ein.

Auf dem Dünnschichtchromatogramm war nur ein unübersehbares Produktgemisch zu erkennen. Sowohl bei Olefin

23 mit einer monotertiären, als auch bei Olefin 62 mit einer ditertiären Doppelbindung, war somit ein Ringschluß nicht durchführbar. Einen möglichen Ansatzpunkt zur Erklärung dieser Tatsache sah ich in folgender, von Dammertz³⁸⁾ in unserem Arbeitskreis gemachten

Beobachtung:

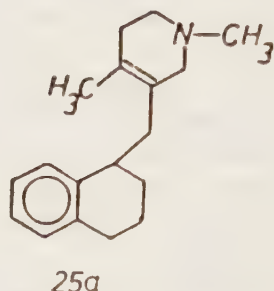
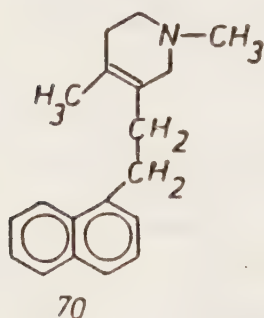
Verbindung 68 konnte in gewünschtem Sinne zu 69 cyclisiert werden.



Entscheidend für den erfolgreichen Verlauf des Ringschlusses war hierbei der siebengliedrige Carbocyclus. Ersetzt man diesen durch einen Cyclohexanring, so ist kein definiertes Produkt isolierbar. Durch diesen Siebenring wird die konformative Beweglichkeit erhöht und damit eine intramolekulare Aromatenalkylierung ermöglicht.

Bei 23 und 62 ist die Methylenbrücke direkt an den ebenen Naphthalinringkörper gebunden. Die konformative Beweglichkeit in 23 und 62 ist deshalb stark reduziert. Ein Ringschluß zu dem nichtsubstituierten, anellierten Aromaten des Naphthalinrings ist damit möglicherweise erschwert. Ich beabsichtigte deshalb, die Olefine 70

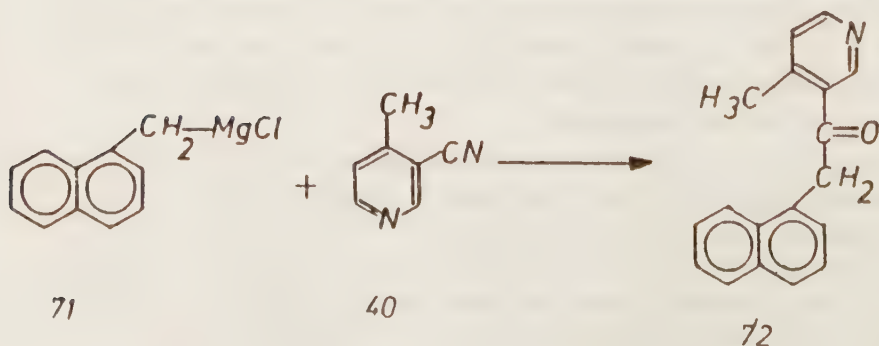
und 25a herzustellen und ihr Cyclisierungsverhalten zu untersuchen.



In Verbindung 70 ist durch Einfügen einer weiteren $-\text{CH}_2-$ -Gruppe die konformative Beweglichkeit hergestellt und es sollte somit ein Ringschluß möglich sein. Dasselbe gilt im Prinzip für Verbindung 25a, bei der die $-\text{CH}_2-$ -Brücke durch Teilhydrierung des Naphthalinrings nun eine ausreichende Beweglichkeit besitzen müßte.

2.2.3. Aufbau des Homologen von 62 1,4-Dimethyl-3-[2-(1-naphthyl)ethyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin, als Cyclisierungsvorstufe 70

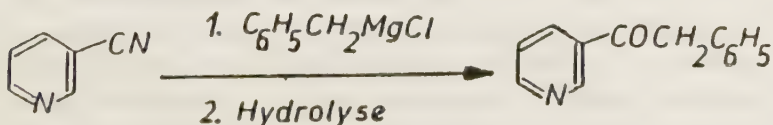
2.2.3.1. Synthese von 3-(1-Naphthylacetyl)-4-methyl-pyridin 72 und dessen Wolff-Kishner-Reduktion zur entsprechenden Methylenverbindung 75



Um zur Zielverbindung 72 zu gelangen, führte ich eine Grignard-Reaktion mit 40 und 1-Naphthylmethylmagnesiumchlorid 71 aus. Hierbei war jedoch zu beachten, daß die Bildung von Grignard-Verbindungen aus Benzylhalogeniden sich im allgemeinen schwierig gestaltet. So beobachtet man dabei, entweder durch radikalische Dimerisierung oder durch Reaktion ursprünglich geformten Grignard-Reagenzes mit weiter zugegebenem Benzylhalogenid, die Wurtz-analoge Bildung der Bibenzylverbindungen.^{42) 43) 44)}

Die Grignard-Verbindung des 1-Chlormethyl-naphthalin konnte schließlich, in Anlehnung an die Patentliteratur⁴⁵⁾ hergestellt werden. Nach dieser Vorschrift ist die sehr langsame Zugabe des Halogenids zu den Mg-Spänen wichtig. Außerdem muß der verwendete Ether während der gesamten Zeitspanne am Sieden gehalten werden. Die Grignard-Reaktion selbst wurde im Prinzip analog der schon beschriebenen Herstellungsweise für das Keton 72 ausgeführt. Der Unterschied bestand, entsprechend dem Patent, in der inversen Zugabe des Grignard-Reagenzes 71 zu 40. Es muß jedoch angemerkt werden, daß die Ausbeuten von 9-14% dieser Reaktion sehr unbefriedigend sind. Sie konnten trotz folgender Variationen der Reaktionsbedingungen nicht mehr gesteigert werden:

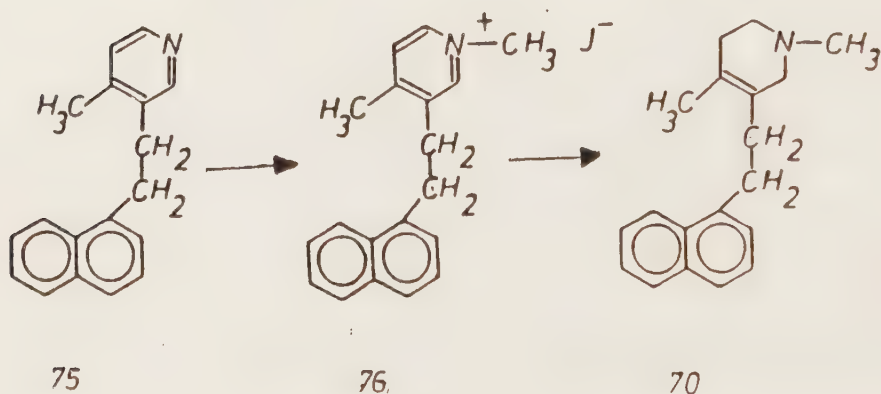
- a) Tetrahydrofuran, Benzol als Lösungsmittel
 - b) Überschuß an Mg-Spänen und Arbeiten in größerer Verdünnung
 - c) "Direkte" Zugabe des Nitrils zum Grignard-Reagenz
- Als Vergleich hierzu sei eine in der Literatur⁴⁶⁾ beschriebene, ähnliche Grignard-Reaktion zwischen 3-Cyano-pyridin 73 und Benzylmagnesiumchlorid zu Benzyl 3-Pyridylketon 74 in einer Ausbeute von ebenfalls nur 12,7% angeführt.



72 reduzierte ich schließlich nach Wolff-Kishner, in einer Ausbeute von 79%, zur entsprechenden Methylenverbindung 75.

2.2.3.2. Synthese des Methiodids von 75 und Reduktion mit Natriumborhydrid zu 70

Aus 75 wurde das Methiodid 76 hergestellt und dieses mit Natriumborhydrid zu 70 reduziert.



Die ditertiäre Lage der Doppelbindung in 70 ließ sich durch folgende Befunde beweisen:

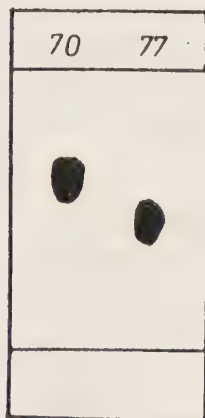
- Im ^1H -NMR-Spektrum ist aufgrund der ditertiären Lage kein Signal für ein olefinisches Proton erkennbar.
- Das Verhältnis aliphatischer zu aromatischer Protonen beträgt theoretisch 2,28; gefunden wurde ein Wert von 2,38.
- Im aromatischen Bereich des Spektrums sind keine Signale für die aromatischen Pyridinprotonen mehr erkennbar.

Das gewünschte Reduktionsprodukt 70 war somit entstanden.

2.2.3.3. Cyclisierung von 70 mit Bromwasserstoffsäure

Das Olefin 70 wurde nun durch 20-stündiges Erhitzen mit Brom-Bromwasserstoffsäure auf 130°C zu cyclisieren versucht.

Auf dem Dünnschichtchromatogramm ergab sich folgendes Bild:



Fl. 6

Schon nach 4 Stunden war das Olefin mit dem höheren Rf-Wert verschwunden und darunter ein neuer Fleck erkennbar. Sicherheitshalber wurde der Ansatz insgesamt 20 Stunden erhitzt. Es zeigte sich jedoch auf dem Chromatogramm keine Veränderung mehr.

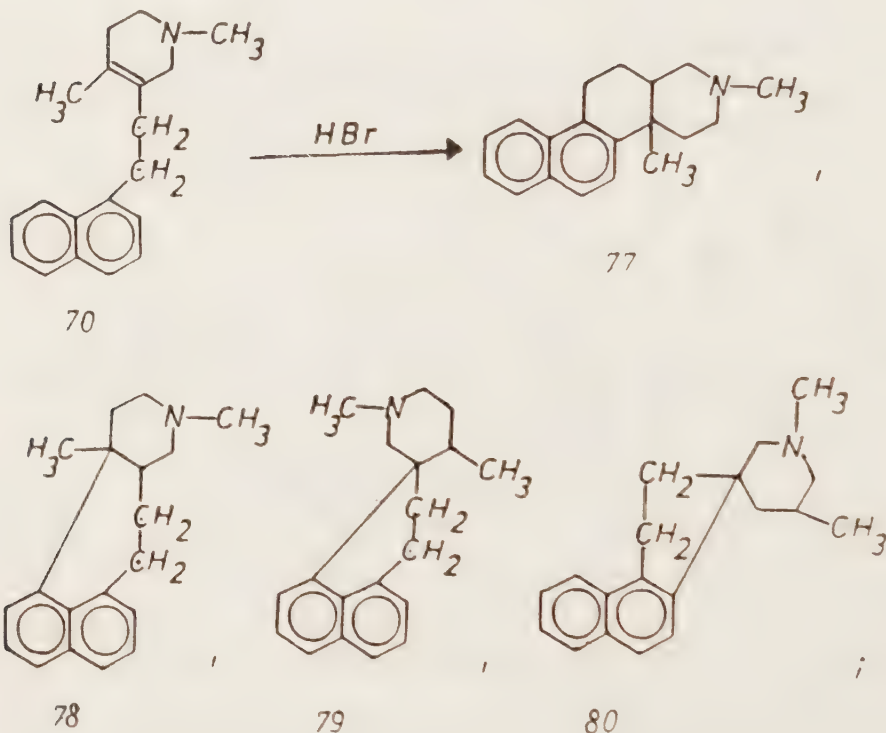
Es war ein neues, einheitliches Produkt, in praktisch quantitativer Ausbeute, entstanden. Aus dem ^1H -NMR-Spektrum lassen sich folgende Fakten entnehmen, die dafür sprechen, daß es sich bei der neuen Verbindung um ein Cyclisierungsprodukt handelt:

- Das Integrationsverhältnis der aliphatischen zu den aromatischen Protonen beträgt 2,93. Dies stimmt mit dem theoretischen Wert von 2,83 sehr gut überein. Es muß sich somit bei dem neuen Stoff 77 um ein Cyclisierungsprodukt handeln, da das Verhältnis beim Ausgangsstoff 70 wesentlich geringer sein müßte (2,28).
- Das Signal der CH_3 -Gruppe erscheint als scharfes Singulett hochfeld verschoben (1,33 ppm) im Vergleich zu Ausgangsstoff 70 (1,57 ppm) und kann somit nur an einem quartären Kohlenstoffatom sitzen.

Zum endgültigen Strukturbeweis und zur Konfigurationsbestimmung wurde vom Cyclisierungsprodukt ein ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen:

Bei erfolgter Cyclisierung müssen im Bereich der sp^2 -Kohlenstoffatome zehn Signale erscheinen, die im off-resonance in vier Singuletts (quartäre C) und sechs Dubletts aufspalten müssen. Genau dies konnte festgestellt werden. Ebenfalls beweisend für die Richtigkeit der Struktur ist, daß das neu entstandene quartäre Kohlenstoffatom im off-resonance-Spektrum als Singulett bei 35,4 ppm stehenbleibt.

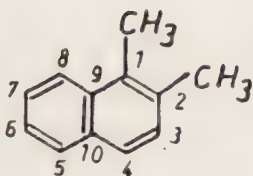
Bei der Cyclisierung von 70 sind folgende Ringschlußprodukte (77 , 78 , 79 , 80) theoretisch denkbar:



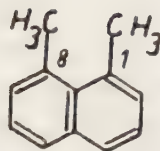
Die Verbindungen 79 und 80 sind auszuschließen, da im ^1H -NMR-Spektrum das Signal der Methylgruppe als scharfes Singulett und nicht, wie es zu erwarten wäre, als Dublett erscheint.

Im Gegensatz hierzu ergeben die möglichen Produkte 77 und 78, wie es auch der Fall ist, im ^1H -NMR-Spektrum für die Methylgruppe ein Singulett.

möglich, eine Entscheidung zwischen 77 und 78 zu treffen. Mit Hilfe des ^{13}C -NMR-Spektrums kann dagegen unter Verwendung der Modellssubstanzen 1,2-Dimethylnaphthalin 81 und 1,8-Dimethylnaphthalin 82 eine eindeutige Zuordnung getroffen werden.

Modellssubstanzen:

81

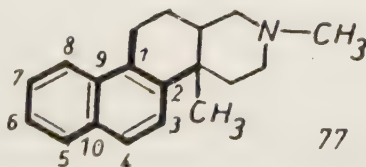


82

Die chemischen Verschiebungen im ^{13}C -NMR-Spektrum für 81 lassen sich berechnen⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾ und die experimentellen Werte für 82 sind in der Literatur zu finden.⁽⁴⁹⁾

Tabelle 1

	<u>1,2-Dimethyl-</u> <u>naphthalin:</u> berechnete Werte (ppm)	<u>1,8-Dimethyl-</u> <u>naphthalin:</u> experimentelle Werte (ppm)	gefundene Werte von 77	Aufspaltung im off- resonance
C-1	132,9	135,9	132,1	s
C-2	135,5	129,2	139,4	s
C-3	127,6	124,8	126,2	d
C-4	125,5	127,7	124,6	d
C-5	128,1	127,7	127,9	d
C-6	124,5	124,8	123,9	d
C-7	125,5	129,2	125,5	d
C-8	123,6	135,9	122,9	d
C-9	132,7	132,9	131,4	s
C-10	131,7	135,4	130,0	s

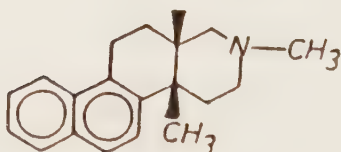
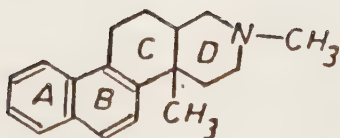
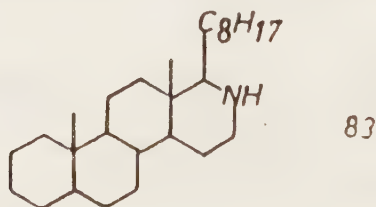


77

Aus der Tabelle 1 ist eine gute Übereinstimmung der Verschiebungswerte für 81 und 82 ersichtlich. In 82 sind die Verschiebungswerte zwischen C-1 und C-8 (an analogen Positionen) symmetrisch verteilt. Dies

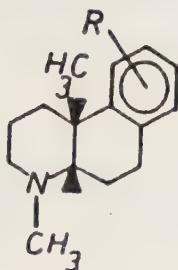
ist weder bei 81 noch bei 77 der Fall. Damit kann auch der Siebenring 78 als theoretisches Cyclisierungsprodukt ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß der Ringschluß in die 1,2-Stellung des Naphthalins unter Ausbildung eines Sechsrings erfolgte und damit eindeutig die Struktur von 77 vorliegt. Erwähnenswert ist, daß das Kohlenstoff-Stickstoff Gerüst von 77 auch bei Untersuchungen über 17-Aza-D-homosteroide 83 synthetisiert worden ist.^{50) 51)}

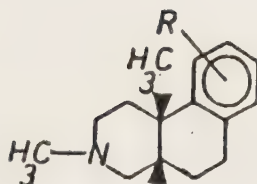


77

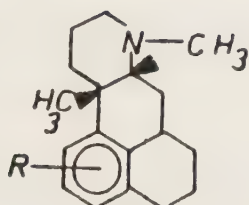
Abschließend war noch die Stereochemie, d.h. die Konfiguration der Ringverknüpfung C/D zu bestimmen. Bei den Substanzen der Morphinan- und Benzomorphangruppe, die bekanntlich durch dieselbe Ringschlußmethode erhalten, werden, resultieren cis-Verbindungen. Dies wurde auch in unserem Arbeitskreis bei ähnlichen Ringschlüssen gefunden, beispielsweise: 81 9) 10) 52)



13



15

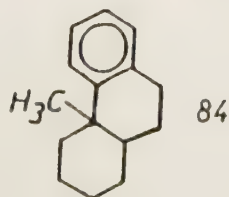


17

Hierbei erfolgte die Zuordnung der Konfiguration anhand der chemischen Verschiebung der angulären Methylgruppe im ^{13}C -NMR-Spektrum.

Die anguläre Methylgruppe, die in der *trans*-Verbindung axial angeordnet ist, wird nämlich von drei γ -ständigen Wasserstoffatomen abgeschirmt, während in der *cis*-Verbindung mit equatorialer Methylgruppe nur ein Wasserstoffatom für eine Abschirmung zur Verfügung steht. Die Methylgruppe des *trans*-Isomers absorbiert deshalb im ^{13}C -NMR-Spektrum um ca. 10 ppm bei höherem Feld als die des *cis*-Isomeren.

Für 84 als Modellschubstanz (4a-Methyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren) wurde von Reimann⁵²⁾ folgendes festgestellt:



84

Die chemische Verschiebung für die anguläre Methylgruppe im ^{13}C -NMR-Spektrum beträgt:

$\delta = 21,7$ ppm für die stärker abgeschirmte Methylgruppe des trans-Isomeren;

$\delta = 31,7$ ppm für die Methylgruppe des cis-Isomeren.

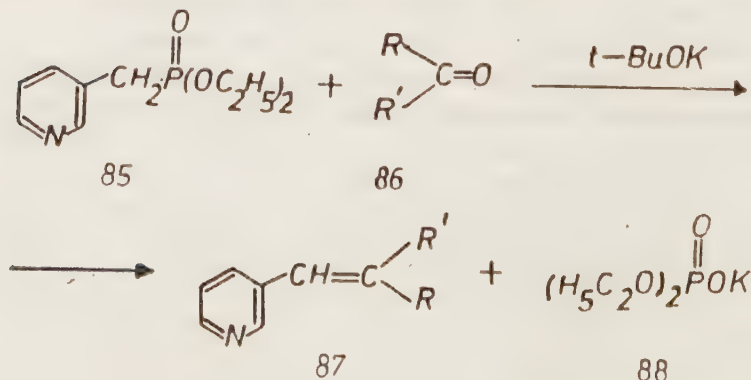
Mit einem Wert von 30,5 ppm für die anguläre Methylgruppe liegt demnach im Cyclisierungsprodukt 77 eindeutig eine cis-Verknüpfung der Ringe C und D vor.

2.3. Überbrückte 1-Tetralyl-tetrahydropyridyl-Derivate: Synthese und Cyclisierungsversuche

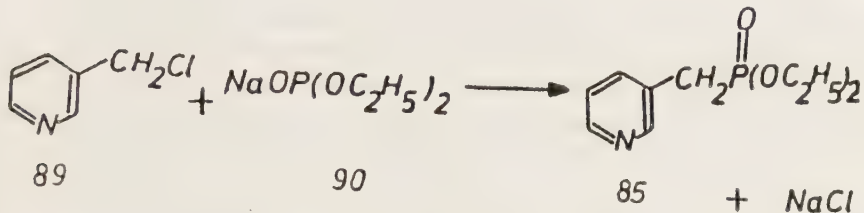
2.3.1. Aufbau der 1,4-Dimethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl-methyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine 25a und 25b als Cyclisierungsvorstufen

2.3.1.1. Synthese des Wadsworth-Emmons-Reagenzes 4-Methyl-diethyl 3-pyridylmethylphosphonat 85

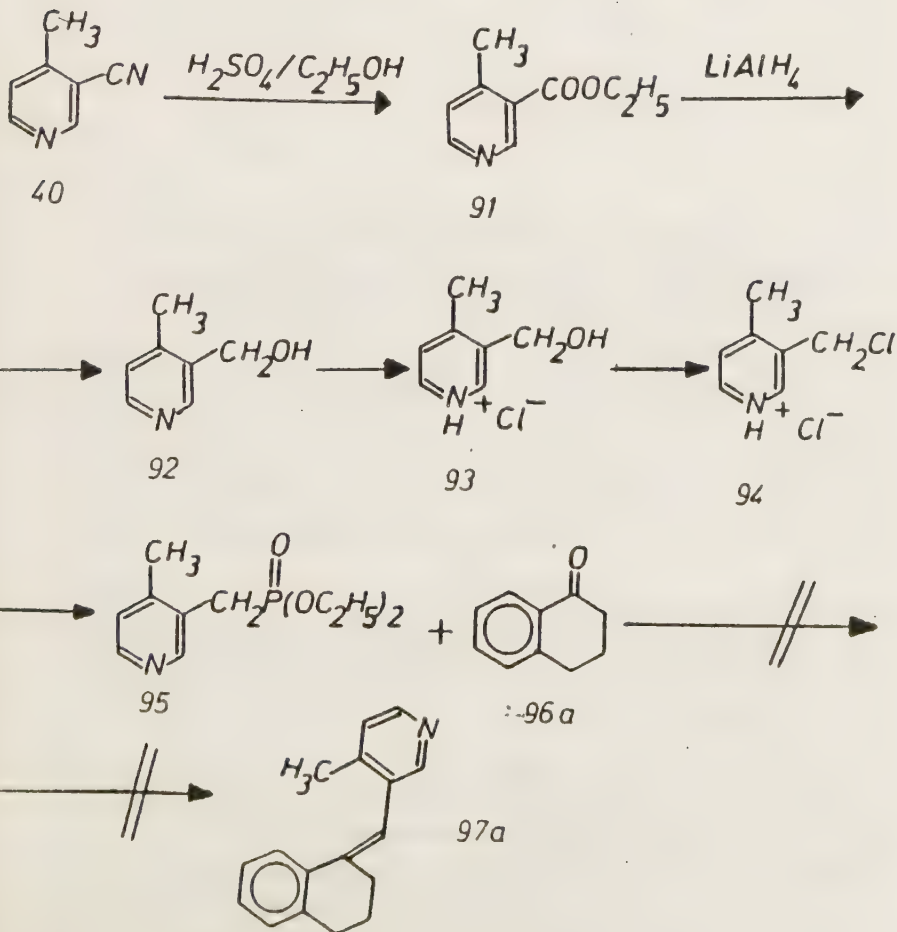
Das Hauptproblem zur Synthese von 25 qb stellte die Verknüpfung der Tetralin- mit der Pyridinkomponente dar. Interessant war in diesem Zusammenhang die Umsetzung des Wadsworth-Emmons-Reagenzes 85 mit verschiedenen Carbonylkomponenten 86 wie beispielsweise Benzaldehyd, Aceton, Zimtaldehyd oder Cyclohexanon zu 87:⁵³⁾



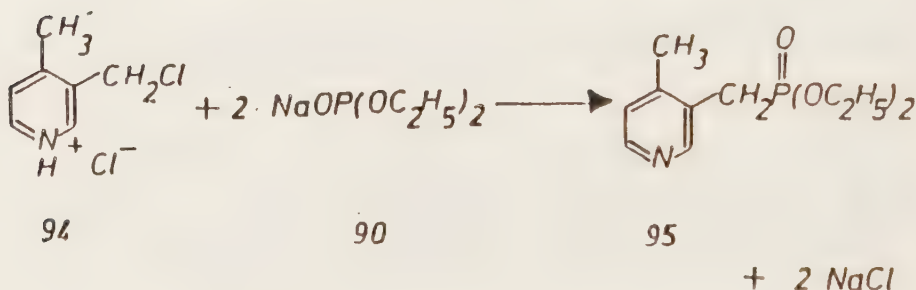
85 erhielt man mittels einer Michaelis-Becker-Reaktion zwischen dem Natriumsalz des Phosphorigsäurediethyl-esters 90 und 3-Chlormethyl-pyridin 91 .



Analog hierzu beabsichtigte ich wie folgt vorzugehen:

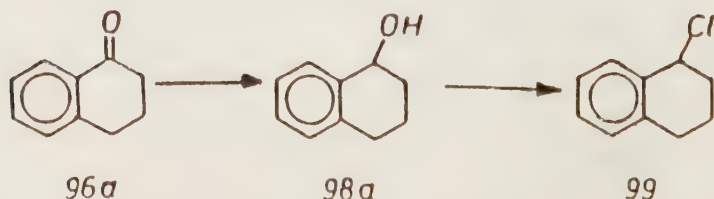


Aus dem Nitril 40 konnte ich mit konz. H_2SO_4 /Ethanol direkt den Ester 91 erhalten. Dieser wurde nach einer in unserem Arbeitskreis erprobten Vorschrift mit Lithium-aluminiumhydrid zu 92 reduziert.¹⁰⁾ 94 erhält man entsprechend einer Patentvorschrift: Danach wird zunächst das Hydrochlorid 93 hergestellt, das man dann mit Thionylchlorid zu 94 umsetzt.⁵⁴⁾ Aus 94 konnte ich, nach oben (s.S. 35) beschriebener Reaktionsfolge, das Wadsworth-Emmons-Reagenz 95, in einer Ausbeute von 66%, herstellen.



Bei Verwendung von 2 Mol $\text{NaOP}(\text{OEt})_2$ erhält man direkt 95 als freie Base. Als PO-aktiviertes Phosphonat konnte 95 jetzt mit einer starken Base metalliert und mit α -Tetralon 96a als Carbonylkomponente die Umsetzung zu 97a versucht werden. Bei diesen Versuchen war trotz Variation von Base (Kalium-tertiärbutylat, Natriumhydrid, Natriummethylat), Lösungsmittel (Toluol, Dimethoxyethan, Dimethylformamid) sowie von Temperatur und Reaktionsdauer keine Umsetzung zu erreichen.

Analog zu den Naphthalinverbindungen 65 und 72 zog ich nun als nächstes die Umsetzung des Grignard-Reagenzes 100 mit dem Nitril 40 in Betracht. Zum 1-Chlor-tetralin 99 führten folgende Reaktionen:



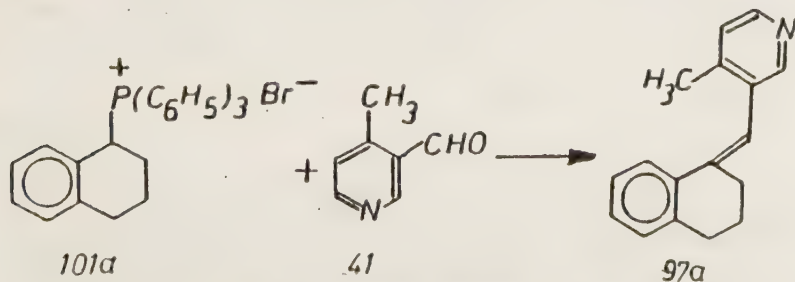
Durch Natriumborhydridreduktion erhielt ich aus α -Tetralon 96a, α -Tetralol 98a. Aus diesem konnte ich mit Thionylchlorid 99 erhalten. Ein Versuch, 1-Bromtetralin mit Phosphortribromid aus 98a herzustellen, scheiterte wegen der Instabilität dieser Substanz; schon bei der Destillation zersetzt sie sich unter Bromwasserstoffabspaltung.

Aus 99 sollte nun das entsprechende Grignard-Reagenz 100 hergestellt werden. Die Versuche hierzu verliefen jedoch negativ. Auch die Verwendung von hochaktivem Magnesium, das man aus Kalium und Magnesiumchlorid frisch herstellt, brachte keinen Erfolg:⁵⁵⁾



2.3.1.2. Synthese der Wittig-Reagenzien Tetralyl-1-triphenylphosphoniumbromid 101a bzw. 6-Methoxy-tetralyl-1-triphenylphosphoniumbromid 101b

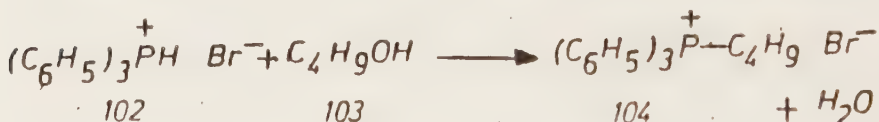
Eine Möglichkeit, die gewünschte Verknüpfung zu erreichen, bestand in der Umsetzung des Wittig-Reagenzes 101a mit dem Aldehyd 41 (s.S. 12).



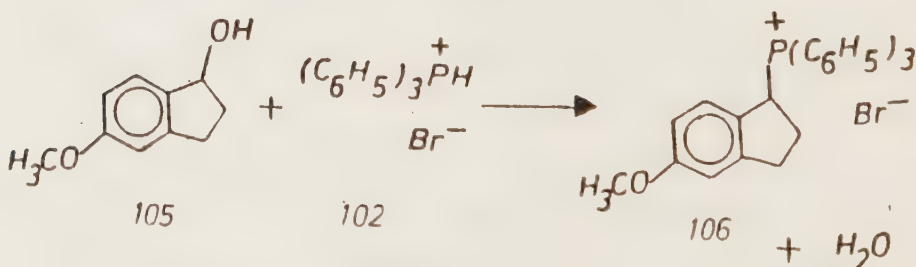
In der Literatur⁵⁶⁾ ist 101a bisher nur an einer Stelle beschrieben. 101a wurde dabei jedoch in einer mehrstufigen Synthese durch Ringschluß aufgebaut. Da mir dieses Verfahren präparativ jedoch uninteressant erschien, suchte ich nach einer einfacheren Herstellungsmethode. Als erstes kam hierzu die Umsetzung von 99 mit Triphenyl-

phosphin in Frage. Sowohl das Erhitzen der beiden Komponenten in Benzol, als auch das Arbeiten ohne Lösungsmittel⁵⁷⁾ erbrachten kein 101a. Auf dem Dünnschichtchromatogramm ließ sich unverändertes 1-Chlor-tetralin feststellen, das sich bei längerem Erhitzen immer weiter zersetzte.

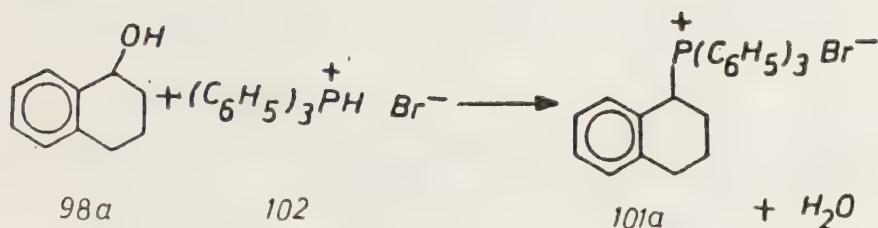
Eine andere Möglichkeit zur Herstellung von Wittig-Reagenzien konnte ich der Patentliteratur entnehmen.⁵⁸⁾ Das Prinzip besteht hierbei in der Umsetzung von Triphenylphosphoniumbromid 102 mit einer OH-Gruppe enthaltenden Komponente. So erhält man z.B. Butyltriphenylphosphoniumbromid 104 aus Butanol 103 und Triphenylphosphoniumbromid 102 :



Diese Methode wird auch zur Vitamin A -Synthese angewandt.⁵⁹⁾ Dasselbe gilt für folgende Umsetzung, die während der Prostaglandin E -Synthese Anwendung findet:⁶⁰⁾

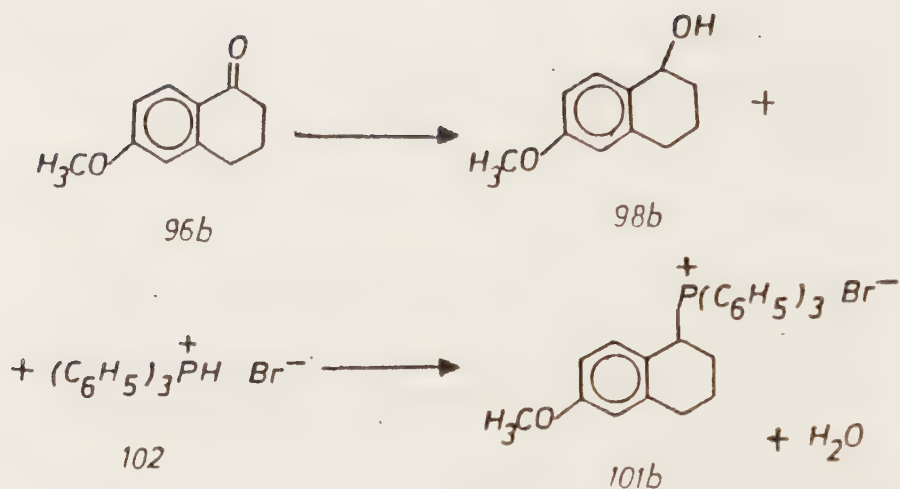


Aus 5-Methoxy-indanol 105 erhält man somit direkt 5-Methoxy-indanyl-1-triphenylphosphoniumbromid 106. Tatsächlich konnte auch 101a durch Umsetzung von α -Tetralol mit Triphenylphosphoniumbromid, in einer Ausbeute von 75-78%, erhalten werden.



Für die Synthese von Triphenylphosphoniumbromid wurde bisher eine von Surmatis und Ofner⁶¹⁾ angegebene Vorschrift verwendet. Hiernach wird in eine Lösung von Triphenylphosphin in Ethylacetat zur Ausfällung des Hydrobromids Bromwasserstoffgas eingeleitet. Durch die Verwendung von Bromwasserstoffgas ist dieses Verfahren einerseits teuer und andererseits relativ umständlich. Hierin könnte der Grund zu suchen sein, daß oben beschriebene Methode zur Herstellung von Wittig-Reagenzien nur selten Anwendung findet. Es war für den Fortgang meiner Arbeit sehr wertvoll, daß es mir gelang, die Herstellung des Triphenylphosphoniumbromids durch Verwendung von wässriger 48% Bromwasserstoffsäure zu vereinfachen. Hierbei arbeitet man im Eintopf-Verfahren, d.h. Triphenylphosphin und eine äquimolare Menge 48% Bromwasserstoffsäure und Benzol werden gemischt und am Wasserabscheider solange rückflußgekocht, bis sich azeotrop mit dem Benzol die gesamte Wassermenge abgeschieden hat. Bei diesem Verfahren scheidet sich das Triphenylphosphoniumbromid direkt, in einer Ausbeute von 86-91%, ab.

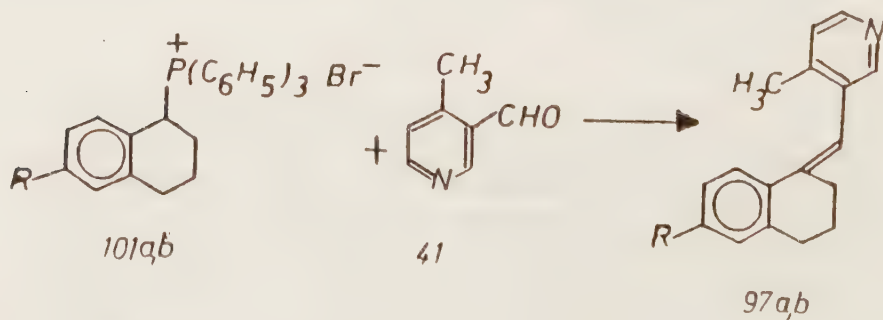
Nach der Herstellung von 101a war es interessant, ob mit methoxylierten Verbindungen, wie z.B. 6-Methoxy- α -Tetralol 98b das entsprechende Wittig-Reagenz ebenso problemlos hergestellt werden könnte:



Tatsächlich erhielt ich 101b auf diese Weise in einer Ausbeute von 82-85%.

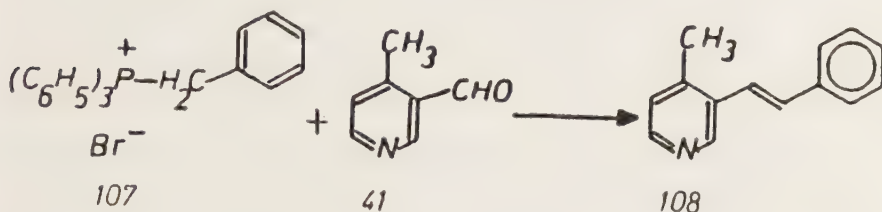
2.3.1.3. Wittig-Reaktion zur Herstellung der 3-(Tetralin-1-yliden-methyl)-4-methyl-pyridine 97a bzw. 97b

Zur Herstellung von 97qb plante ich eine Wittig-Reaktion zwischen 101qb und 41.



97qb ; 101qb		R
a		H
b		OCH ₃

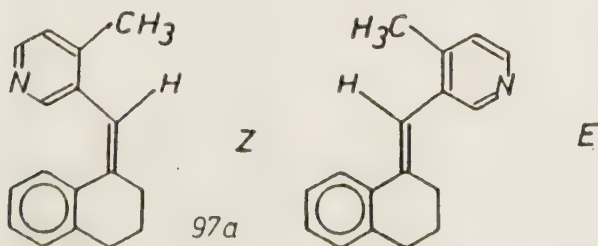
Hierfür war folgende, in unserem Arbeitskreis bereits erprobte Synthese von Interesse:⁹⁾

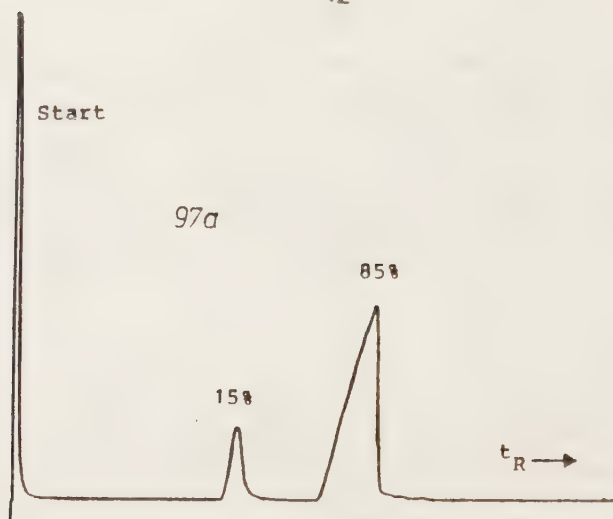


Für meine Zwecke wurde 107 durch 10/a und 10/b ersetzt, wobei 10/a und 10/b ein völlig unterschiedliches Reaktionsverhalten zeigten:

- a) Bei Durchführung der Wittig-Reaktion mit 10/a und Natriumethylat als Base erhielt man das gewünschte Produkt 97a in einer Ausbeute von 53%. Da bei dieser Umsetzung die Entstehung von Z/E-Isomeren möglich ist, wurde die chemische Verschiebung im 1H -NMR-Spektrum für das olefinische Proton in beiden Formen berechnet.⁶²⁾ Es ergaben sich folgende Werte: Z-Isomer: 6,31 ppm
E-Isomer: 6,71 ppm

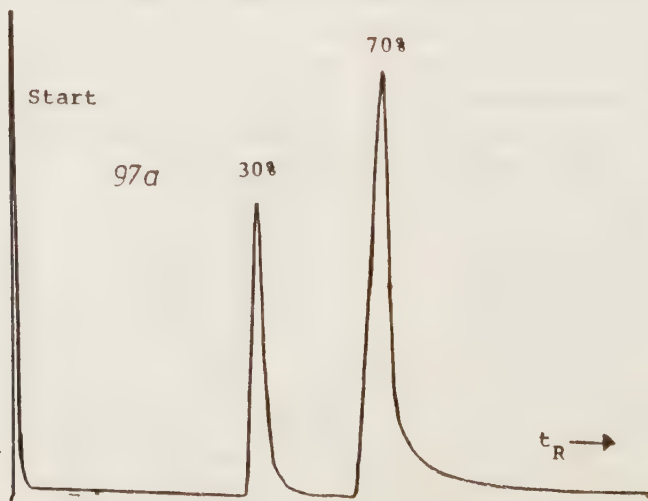
Tatsächlich findet man im 1H -NMR-Spektrum ein Singulett bei 6,34 ppm, das der Integration nach ungefähr 0,29 Protonen entspricht. Es handelt sich also bei dem der Integration nach zu 29% entstandenen Produkt um das Z-Isomer. Der Bereich um 6,71 ppm, in dem das Singulett des olefinischen Protons des E-Isomers zu erwarten ist, wird von den aromatischen Protonen verdeckt. Um das Z/E-Isomerenverhältnis zu bestimmen, wurde das Produkt jetzt gaschromatographisch untersucht: Es ergab sich ein Verhältnis der beiden Formen von 15:85.





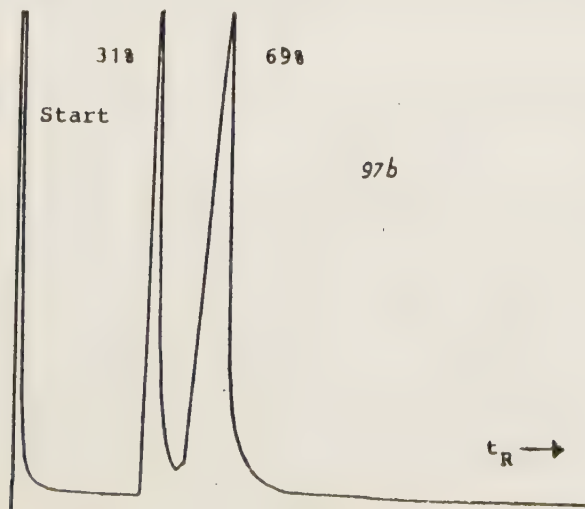
Wenn man den Anteil von 29%, der oben für das Z-Isomer aus der Integration abgeschätzt wurde, mit dem gaschromatographisch gefundenen Wert von 15% in Beziehung setzt, erhält man: Z/E-Isomerenverhältnis = 15:85.

Um möglicherweise die Ausbeute dieser Umsetzung verbessern zu können, versuchte ich ein anderes, von Bestmann⁵⁶⁾ beschriebenes Verfahren. Bei diesem wird als Base K-tert.-butylat verwendet. Tatsächlich ließ sich die Ausbeute bei diesem Verfahren auf 76% erhöhen. Ein Unterschied zeigte sich jedoch bei der gaschromatographischen Untersuchung:



Das Verhältnis der beiden Formen war jetzt 30:70. Das Singulett des olefinischen Protons des Z-Isomers findet sich wieder bei 6,34 ppm. Aus der Integration im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erhält man einen Anteil von ungefähr 41%, die mit dem gaschromatographischen Wert von 30% wieder in Beziehung gesetzt werden können, d.h. Z:E = 30:70.

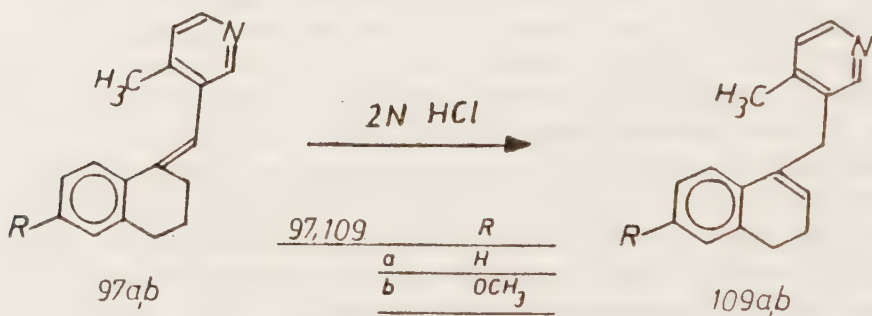
- b) Die Durchführung der Wittig-Reaktion mit 101b und Natriumethylat als Base verlief völlig unbefriedigend. Nach der üblichen Aufarbeitung mußte das Rohprodukt zweimal dickschichtchromatographisch gereinigt werden. Schließlich erhielt man 1,1% eines Produktes, das bei einer massenspektroskopischen Untersuchung den stimmenden M^+ -Peak zeigte. Es waren jedoch immer noch Verunreinigungen erkennbar. Das Natriumethylat war offensichtlich als Base zu schwach, um aus 101b durch Deprotonierung das erforderliche Ylid bilden zu können. Die Methoxygruppe übt durch ihren +M-Effekt einen Elektronenschub auf die zum Phosphoratom α -ständige CH-Bindung in 101b aus und erschwert somit die Ablösung des Protons.⁶³⁾ Erst die Verwendung der sehr starken Base K-tert.-butylat ermöglichte die Herstellung des Ylids. Auf diese Weise ließ sich die Wittig-Reaktion zur Herstellung von 97b in einer Ausbeute von 73% durchführen. 97b wurde anschließend wieder gaschromatographisch untersucht. Es ergab sich ein Verhältnis der beiden möglichen Formen von Z:E = 31:69.



Das Singulett des olefinischen Protons des Z-Isomers erscheint hier im ^1H -NMR-Spektrum bei 6,22 ppm. Dies stimmt wieder gut mit dem oben berechneten Wert von 6,31 ppm überein. Der Bereich für das Singulett des E-Isomers wird wieder von den aromatischen Protonen verdeckt.

2.3.1.4. Isomerisierung der Wittig-Produkte 97a bzw. 97b
zu den entsprechenden Verbindungen mit endocyc-
lischer Doppelbindung 109a bzw. 109b

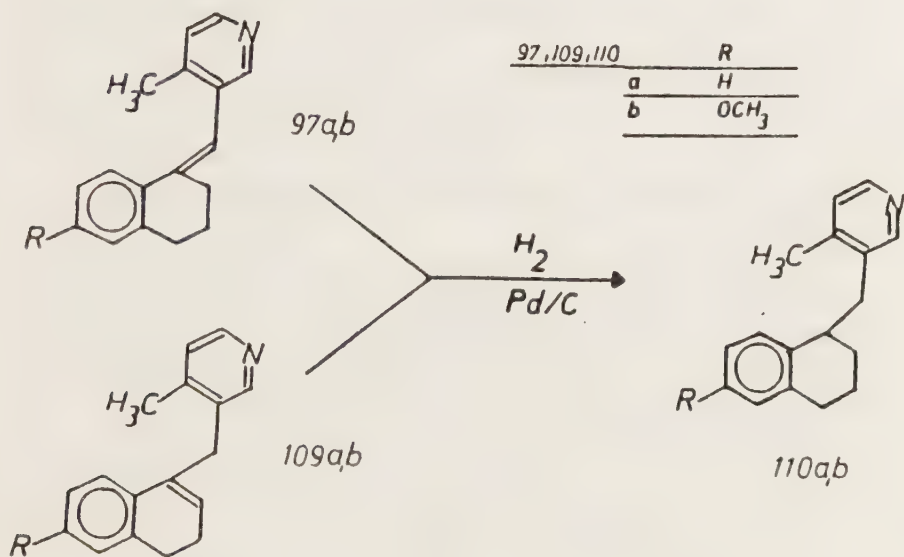
Eine weitere interessante Beobachtung ergab sich durch Einwirkung von 2N-HCl auf die Wittig-Produkte 97a und 97b .



Als Produkte konnte ich dabei 109qb, in nahezu quantitativer Ausbeute, isolieren. Bei der daraufhin unternommenen ^1H -NMR-spektroskopischen Untersuchung ließen folgende Befunde auf eine Isomerisierung zu 109qb schließen:

Das olefinische Proton bildet ein Triplett bei 5,38 bzw. 5,48 ppm. Die den Pyridin- und Tetralinring verbindende Methylengruppe erscheint dagegen bei 3,78 bzw. 3,67 ppm als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 2 Hz. Dieser Wert ist charakteristisch für eine Allylkopplung. Die Integration weist ebenfalls zwei Protonen auf. Weiter spricht für die Struktur 109qb, daß die Methyl- bzw. Methoxygruppe jeweils ein Singulett bilden. Da 97qb ein Z/E-Isomeren-gemisch bilden, sind hier zwei getrennte Singulets zu beobachten. 109qb konnten damit in ihrer Struktur abgesichert werden.

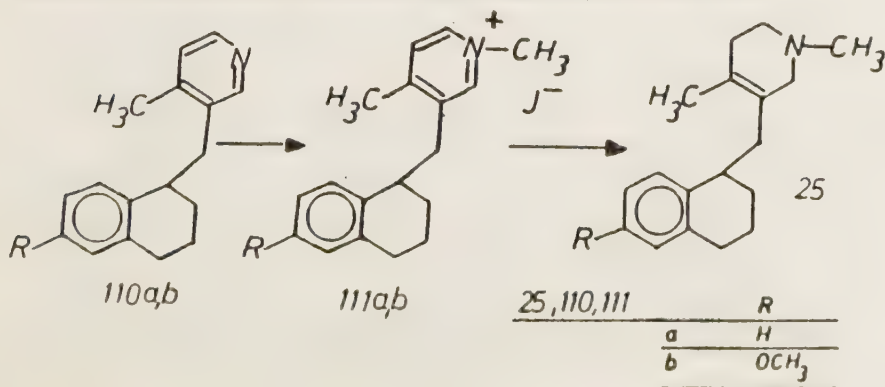
2.3.1.5. Katalytische Hydrierung von 97a,b bzw. 109a,b
zu den entsprechenden Methylenverbindungen 110a
bzw. 110b



Die Hydrierung von 97a,b bzw. 109a,b mit endocyclischer bzw. exocyclischer Lage der Doppelbindung verlief glatt und mit nahezu quantitativer Ausbeute zu 110a,b.

2.3.1.6. Synthese der Methiodide von 110a,b und Reduk-
tion mit Natriumborhydrid zu 25a,b

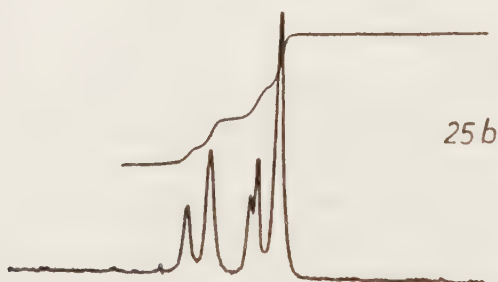
110a,b setzte ich, wie üblich, zu ihren Methiodiden 111a,b um und reduzierte diese mit Natriumborhydrid zu 25a,b.



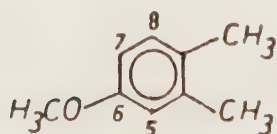
Die ditertiäre Lage der Doppelbindung in 25a,b ergab sich aus folgenden Befunden (s.S. 24):

- Im ^1H -NMR-Spektrum findet sich kein Signal für ein olefinisches Proton.
- Das Verhältnis aliphatischer zu aromatischen Protonen wäre bei 25a 5,25 und bei 25b 8,0; gefunden wurden Werte von 5,22 bzw. 8,0, die hiermit sehr gut Übereinstimmen.
- Die Signale für die aromatischen Pyridinprotonen sind verschwunden.
- Nach Literatur⁶⁴⁾⁶⁵⁾ erscheint das Signal einer CH_3 -Gruppe an einer Doppelbindung bei 1,71 ppm; gefunden wurden Werte von 1,60 ppm für 25a und 1,57 ppm für 25b.

Bei Verbindung 25b zeigte der Aromatenbereich das typische Aufspaltungsmuster für eine 6-Substitution:



Modellsubstanz:



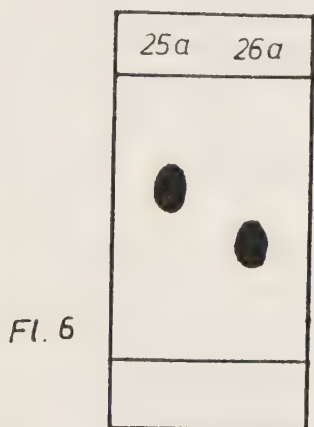
	berechnet (ppm)	gefunden (ppm)
H-5	6,50	6,63
H-7	6,48	6,72
H-8	6,89	7,09

(Die Bezifferung bezieht sich auf Verbindung 25b)

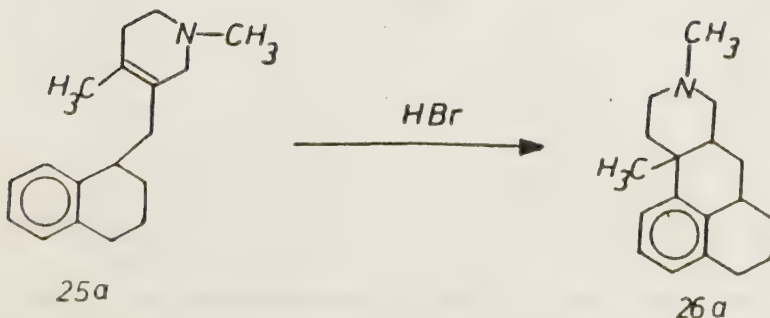
H-8 bildet mit H-7 ein AB-System ($\delta_A = 7,09$ ppm, $\delta_B = 6,72$ ppm, $J_{AB} = 8$ Hz). Die Signale für H-7 sind aufgrund der m-Kopplung mit H-6 an der Spitze leicht aufgespalten; die Resonanz für H-5 überlagert einen Teil des Dubletts für H-7, da ihre chemischen Verschiebungen nahe zusammenliegen. Dies zeigte auch eine Berechnung mit 3,4-Dimethyl-1-methoxybenzol 112 als Modellsubatanz. 64) 65)

2.3.1.7. Cyclisierung von 25a bzw. 25b mit Bromwasserstoffsäure

Entsprechend der gelungenen Cyclisierung von 70 wurde zunächst auch 25a durch 20-stündiges Erhitzen in Bromwasserstoffsäure zu cyclisieren versucht.

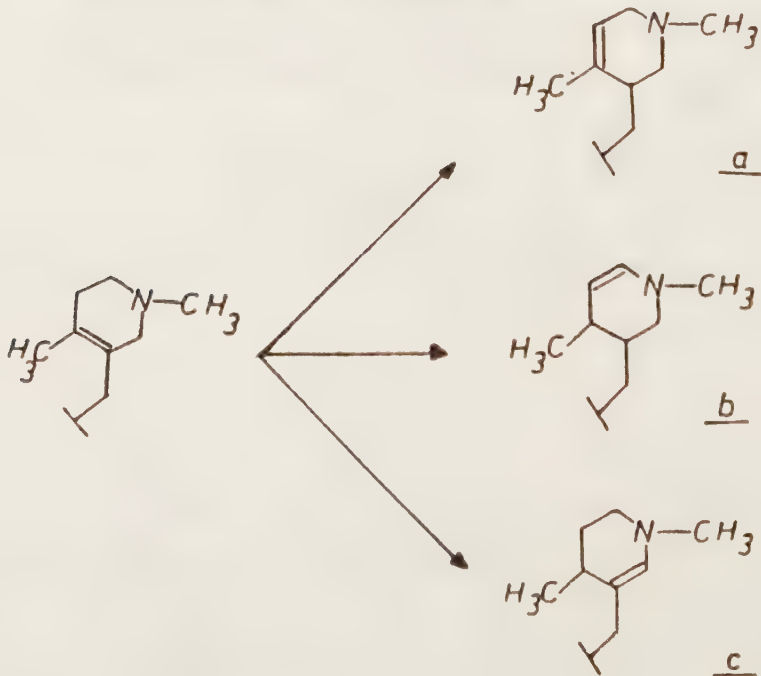


Das chromatographische Verhalten war gleich dem vorausgegangenen Ringschluß zu 26a, d.h. es entstand ein fast einheitliches Produkt mit niedrigerem R_f -Wert.

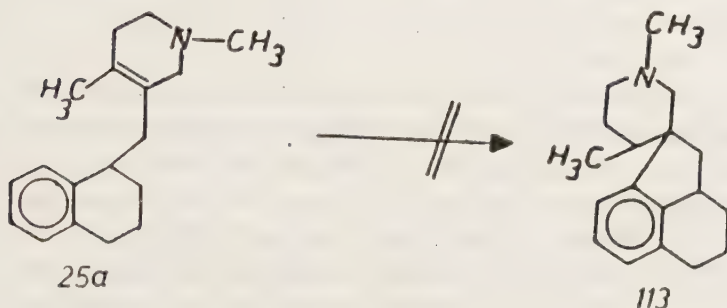


Als Beweis für eine erfolgte Cyclisierung zu 26a lassen sich dem ^1H -NMR-Spektrum folgende Befunde entnehmen:

- Zunächst ist das Integrationsverhältnis der aliphatischen zu den aromatischen Protonen anzuführen: Der theoretische Wert beträgt 7,33; gefunden wird ein Wert von 7,27. Für den Ausgangsstoff 25a errechnet sich ein wesentlich geringeres Verhältnis von 5,25.
- Das Signal der CH_3 -Gruppe (1,20 ppm) ist im Vergleich zur Vorstufe (1,60 ppm) nach höherem Feld verschoben. Es erscheint als scharfes Singulett und kann somit nur an einem quartären Kohlenstoffatom sitzen.
- Bei einer bloßen Isomerisierung der Doppelbindung müßte das Signal der CH_3 -Gruppe entweder als Dublett aufspalten (b und c) oder zwei (b) bzw. ein (a und c) olefinisches Proton beobachtbar sein. Keine dieser Annahmen wird jedoch durch das ^1H -NMR-Spektrum bestätigt.



Da die Methylgruppe als scharfes Singulett und nicht als Dublett erscheint ist auch ein theoretisch denkbarer Ring-schluß zu einem Fünfring, 113 auszuschließen.



Zur endgültigen Absicherung der Struktur wurde wieder ein ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen.

Modellsubstanz:

(Die Bezifferung bezieht sich auf Verbindung 26a)

Grundwert: C = 128,5 ppm

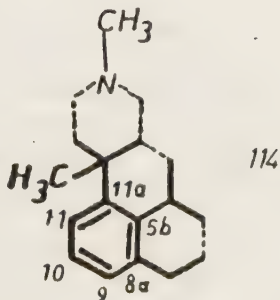


Tabelle 2 :

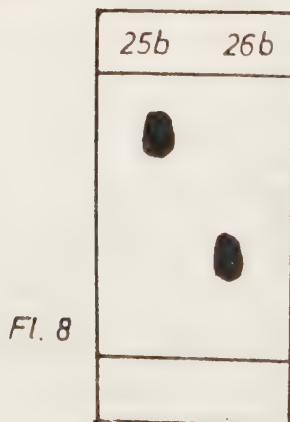
C-Atom	berechnet (ppm)	gefunden (ppm)	Aufspaltung
1 (C-11)	122,3	122,5	d
2 (C-10)	125,5	125,3	d
3 (C-9)	124,8	125,1	d
4 (C-8a)	141,8	136,4	s
5 (C-5b)	144,6	137,4	s
6 (C-11a)	148,5	140,2	s

Im off-resonance-Spektrum dürfen nur noch drei aromatische Kohlenstoffatome in ein Dublett aufspalten. Dies war auch

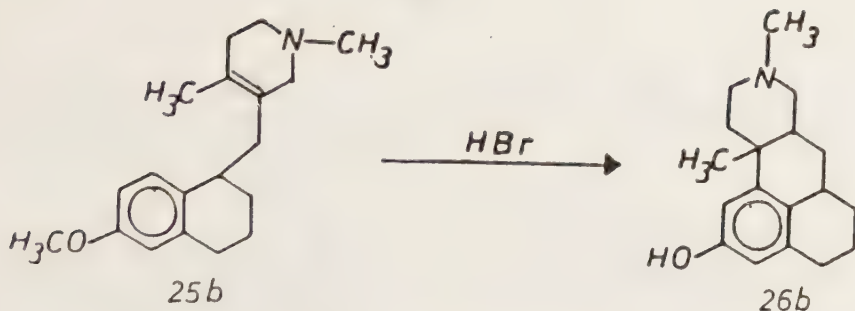
tatsächlich der Fall. Entsprechend ergab sich für die restlichen drei Kohlenstoffatome ein Singulett. Es handelt sich, wie bei einem Ringschluß zu 26a auch zu erwarten, um quartäre Kohlenstoffatome. Wie Tabelle 2 zu entnehmen ist, wurden anhand der Modells substanz 114 die zu erwartenden chemischen Verschiebungen für die sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatome abgeschätzt und verglichen.

Ebenfalls für den Ringschluß zu 26a ist beweisend, daß das neu entstandene quartäre Kohlenstoffatom im off-resonance-Spektrum als Singulett bei 35,84 ppm verbleibt.

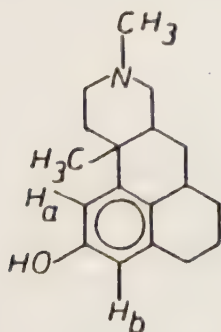
Analog der sauerstofffreien Verbindung 25a wurde gleichzeitig die methoxylierte Vorstufe 25b zu cyclisieren versucht. Dabei entstehen durch Etherspaltung Produkte mit freier, phenolischer Hydroxylgruppe, die demzufolge eine beträchtliche Polarität besitzen. Bei der Dünnschichtchromatographie mußte deshalb ein sehr polares Fließmittel verwendet werden. Es ergab sich folgendes chromatographisches Bild:



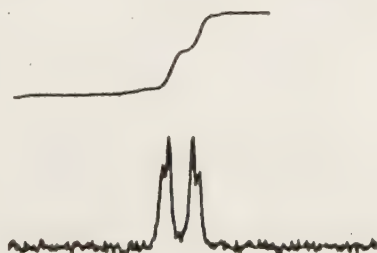
Isoliert man die freie Base, muß, anstatt wie üblich mit 2N-NaOH, mit Ammoniak alkalisiert werden, um eine Phenolatbildung auszuschließen. Die Substanz bildete nach der Aufarbeitung ein voluminöses Xerosol. Dieses war nach Trocknen und Pulverisieren kaum mehr in organischen Lösungsmitteln wie Chloroform, DMSO, Methanol oder Ethanol in Lösung zu bringen. Aus Chloroform oder Ethanol konnte die Substanz kristallin erhalten werden und somit ohne Derivatisierung als freie Base elementaranalytisch charakterisiert werden.



Im ^1H -NMR-Spektrum waren die schon beschriebenen Veränderungen (s.S. 48), die für eine Cyclisierung sprechen, wieder deutlich zu erkennen. So ist die anguläre Methylgruppe hochfeld verschoben und erscheint als scharfes Singulett. Bei der Hydroxyverbindung 26b war zudem zu erwarten, daß schon die Art des Aromatenmusters einen Ringschluß in die gewünschte Position verriet.



$J = 2 \text{ Hz}$
meta-Kopplung

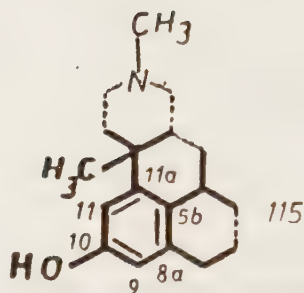


Genau wie zu erwarten erschienen im ^1H -NMR-Spektrum zwei Dubletts mit einer meta-Kopplungskonstanten von $J = 2 \text{ Hz}$. Das ^{13}C -NMR-Spektrum von 26b brachte dasselbe Ergebnis wie bei der Stammverbindung 26a. Im Unterschied hierzu findet man jetzt allerdings vier quartäre aromatische Kohlenstoffatome. Die restlichen zwei tertiären aromatischen Kohlenstoffatome müssen im off-resonance-Spektrum als Dubletts aufspalten. Dies wurde auch beobachtet. Für die sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatome wurden die Werte anhand Modell 115 berechnet⁶⁵⁾ und mit den experimentell gefundenen Werten verglichen. Es ergibt sich, wie Tabelle 3 zu entnehmen ist, eine sehr gute Übereinstimmung.

Modellsubstanz:

(Die Bezifferung bezieht
sich auf Verbindung 26b)

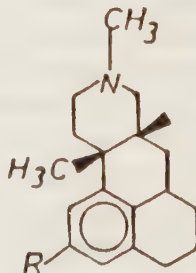
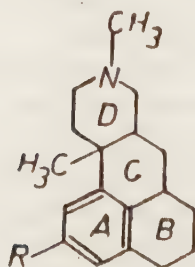
Grundwert: C=128,5 ppm

Tabelle 3 :

C-Atom	berechnet (ppm)	gefunden (ppm)	Aufspaltung
1 (C-11)	109,6	110,1	d
2 (C-10)	152,4	155,4	s
3 (C-9)	112,1	114,5	d
4 (C-8a)	143,2	140,1	s
5 (C-5b)	137,3	128,7	s
6 (C-11a)	149,9	141,3	s

Das quartäre Kohlenstoffatom, an dem die anguläre Methylgruppe sitzt, bleibt ebenfalls im off-resonance-Spektrum bei $\delta = 36,16$ ppm als Singulett stehen. Insgesamt zeigt also die sauerstoffhaltige Verbindung 26b dasselbe Cyclisierungsverhalten wie 26a. Die Cyclisierungsprodukte konnten somit strukturell eindeutig abgesichert werden.

Einer Klärung bedurfte jetzt noch die Konfiguration der durch die Cyclisierung neu gebildeten Ringverknüpfung C/D.



26	R
a	H
b	OH

26ab

Wie schon beschrieben (s.S. 33) wurde diese Zuordnung mit der chemischen Verschiebung der angulären Methylgruppe im ^{13}C -NMR-Spektrum vorgenommen:

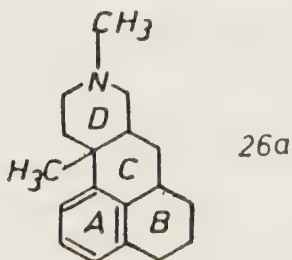
$$26a: \delta = 34,0 \text{ ppm}$$

$$26b: \delta = 33,4 \text{ ppm}$$

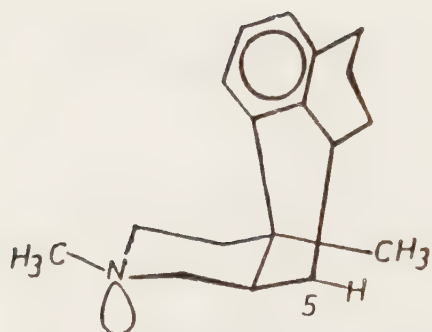
Aufgrund dieser Werte für die anguläre Methylgruppe in den Cyclisierungsprodukten 26a/b sind die Ringe C und D cis-verknüpft.

2.3.1.8. Cyclisierung von 25a mit Bortrifluorid/Phosphorsäure

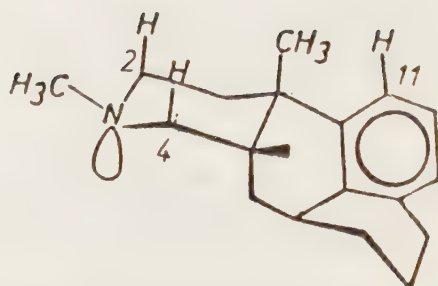
Der in Kapitel 2.3.1.7. beschriebene Ringschluß von 25a zu 26a erfolgte durch 20-stündiges Erhitzen auf 130°C in Bromwasserstoffsäure. 26a entstand hierbei als einziges Produkt. Bezüglich der Stereochemie dieser Verbindung ergab sich eine cis-Verknüpfung der Ringe C und D.



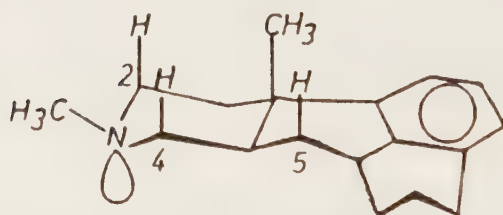
Für die Verknüpfungsweise dieser beiden Ringe sind bei 26a jedoch drei Möglichkeiten denkbar: eine trans-Konfiguration, Form T, und zwei cis-Konformationen, Form A und Form B.

*cis Form A*

26a

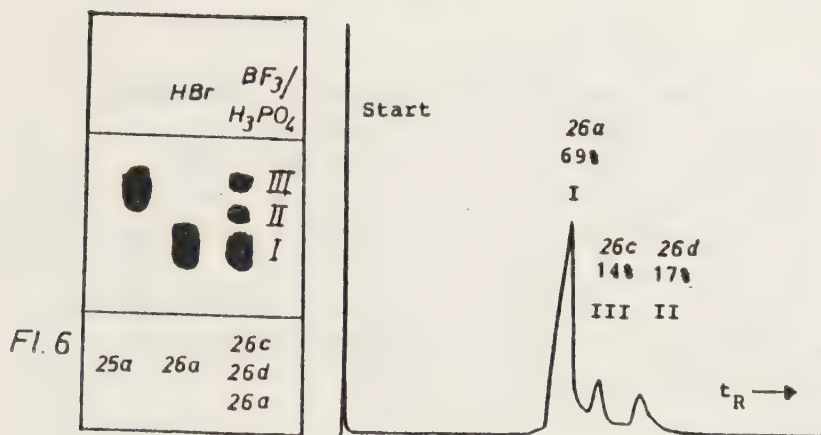
*cis Form B*

26c

*trans Form T*

26d

Erhitzt man 25a in Bortrifluorid/Phosphorsäure 12 Stunden auf 100°C, kann man die tatsächlich neben einem Hauptprodukt I auch die Bildung von zwei Nebenprodukten II und III beobachten.



Gaschromatographisch ergab sich für dieses Gemisch ein Verhältnis von 69 (I) : 17 (II) : 14 (III).

Die Substanzen I, II und III wurden danach mittels Dickschichtchromatographie und Chromatotron voneinander getrennt, so daß sie nun jeweils einzeln untersucht werden konnten. Das Hauptprodukt I erwies sich dabei in allen Eigenschaften identisch mit dem Produkt der Bromwasserstoffsäure-Cyclisierung. Aber auch bei den Substanzen II und III handelt es sich aus folgenden Gründen um Cyclisierungsprodukte:

- Das Verhältnis der aliphatischen zu den aromatischen Protonen beträgt theoretisch 7,33; gefunden wurde für das Produkt II ein Wert von 7,48 und für Produkt III ein Wert von 7,45. Beim Ausgangsstoff ergab sich ein wesentlich geringeres Verhältnis von 5,25.
- Das Signal der CH_3 -Gruppe erscheint hochfeld verschoben und kann somit nur an einem quartären Kohlenstoffatom sitzen.

Ausgangsstoff : 1,60 ppm

Produkt II : 1,10 ppm

Produkt III : 1,40 ppm

- Das neu entstandene quartäre Kohlenstoffatom verbleibt im off-resonance-Spektrum bei 35,84 ppm (II) bzw. 35,68 ppm (III) als Singulett. Auch die Anzahl der

Signale und ihre Multiplizitäten im off-resonance-Spektrum sprachen für einen Ringschluß.

Ebenso konnten aus denselben Gründen wie oben beschrieben (s.S. 49) ein theoretisch denkbarer Fünfring bzw. die bloße Isomerisierung der Doppelbindung ausgeschlossen werden.

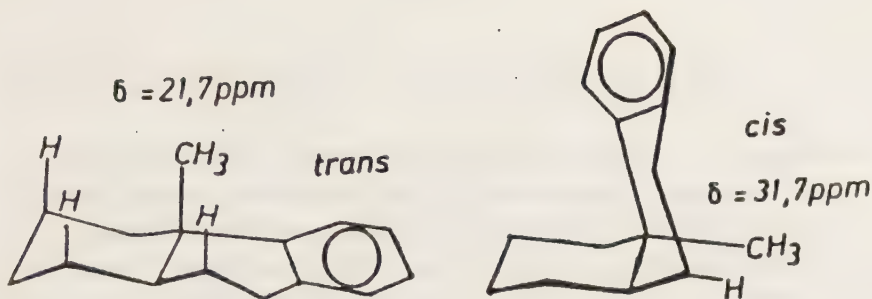
In Tabelle 4 sind die erhaltenen Werte für die anguläre Methylgruppe im ^{13}C -NMR-Spektrum und ^1H -NMR-Spektrum für I, II und III gegenübergestellt:

Tabelle 4 :

Verbindung	anguläre CH_3 -Gruppe im ^{13}C -NMR-Spektrum (ppm)	anguläre CH_3 -Gruppe im ^1H -NMR-Spektrum (ppm)
I	33,99	1,20
II	22,84	1,10
III	25,90	1,40

Aufgrund dieser Ergebnisse soll nun eine Zuordnung der Cyclisierungsprodukte I, II und III zu den drei stereochemisch denkbaren Formen T, A und B getroffen werden:

Grundlage für die Zuordnung der C/D-Ringverknüpfung bildet die allgemeine Beobachtung, daß die anguläre Methylgruppe je nach Anzahl synaxial stehender Wasserstoffatome in γ -Stellung verschieden stark abgeschirmt wird. So ergibt sich z.B. beim trans-4a-Methyl-decalin für die anguläre Methylgruppe eine Verschiebung von 15,7 ppm (4 γ -H), beim cis-Decalin dagegen etwa 28 ppm (2 γ -H).^{66/67} Um die Anwendbarkeit dieser Befunde auf die Verbindungen unseres Arbeitskreises zu überprüfen wurde von Reimann das 4a-Methyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren 84 in cis- und trans-Form synthetisiert und ^{13}C -NMR-spektroskopisch vermessen. (s.S. 33) Auch hier wurde festgestellt, daß die durch drei γ -ständige Protonen abgeschirmte Methylgruppe der trans-Form um etwa 10 ppm bei höherem Feld absorbiert als die nur durch ein Proton abgeschirmte des cis-Isomeren (31,7 zu 21,7 ppm).



Einer genaueren Definition bedarf an dieser Stelle die Verwendung des Begriffes "cis", da für das Cyclisierungsprodukt 26a zwei cis-Konformationen, Form A und Form B, denkbar sind. In Form A ist der Aromat, wie bei den Substanzen der Morphinan- und Benzomorphangruppe, axial an den Piperidinring gebunden. Dagegen ist bei der Form B und bei der trans-Konfiguration (Form T) der Aromat equatorial an den Piperidinring gebunden. Aufgrund der auf Seite 33 angeführten Befunde kann, mit Hilfe des ^{13}C -NMR-Spektrums, die folgende Zuordnung getroffen werden:

Für das Hauptprodukt I wird ein Wert von 33,99 ppm gefunden, d.h. es liegt die cis-Konformation A vor. Der Wert von 25,90ppm, der für das Cyclisierungsprodukt III gefunden wird, kann mit dem Vorliegen von Form B in Einklang gebracht werden. (Beim Betrachten des Modells Form B erkennt man, daß hier zumindest zwei Protonen (H-2 und H-4), eventuell drei Protonen (zusätzlich H-11) zur Abschirmung zur Verfügung stehen). Für das Cyclisierungsprodukt II wird ein Wert von 22,84 ppm gefunden. Dies spricht für das Vorliegen von Form T. (In der trans-Konfiguration wird die anguläre Methylgruppe von drei γ -ständigen Protonen abgeschirmt).

Beim Vergleich der ^1H -NMR-Spektren von II und III ergibt sich ein beachtlicher Unterschied in der chemischen Verschiebung der angulären Methylgruppe (II: 1,10 ppm; III: 1,40 ppm; I = Form A: 1,20 ppm):

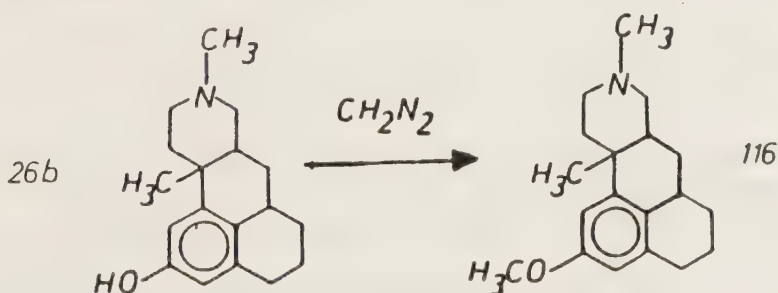
- Der Wert 1,10 ppm bei Produkt II stimmt sehr gut mit den in unserem Arbeitskreis für trans-Verbindungen gefundenen Werten überein.^{9) (2) 68)} So ergibt sich für die auf Seite 33 angeführte Verbindung 15 in der trans-Form ein Wert von 1,08 ppm und für die cis-Konformation (Form A) ein Wert von 1,27 ppm.
- Der Wert von 1,40 ppm ist für das Produkt III durch den sogenannten Ringstromeffekt des Aromaten erklärbar: Der magnetische Kraftfluß durch einen aromatischen Ring erzeugt einen "Ringstrom" der Elektronen. Das dadurch induzierte Gegenfeld bewirkt oberhalb, unterhalb und im Innern des Benzolkerns eine verstärkte Abschirmung. Die Absorption von dort befindlichen Protonen erfährt somit eine Hochfeldverschiebung. Die Signale der Protonen in der negativen Außenzone werden dagegen tieffeld-verschoben. Beim Betrachten der Modelle für die beiden möglichen cis-Konformationen (Form A und Form B) ist erkennbar, daß die anguläre Methylgruppe in Form B der negativen Außenzone des Aromaten "näher" kommt als diejenige in Form A. Hieraus läßt sich bei Form B für die Protonen der angulären Methylgruppe eine geringere Abschirmung, und damit eine Verschiebung ins tiefere Feld, ableiten (1,40 ppm zu 1,20 ppm).

Zusammenfassend kann also folgende Zuordnung getroffen werden:

Hauptprodukt I	= cis-Konformation (Form A), 26a
Produkt II	= trans-Konfiguration, (Form T), 26d
Produkt III	= cis-Konformation (Form B), 26c

2.3.1.9. Synthese von 116 durch Veretherung von 26b

Wie beschrieben war 26b selbst in Chloroform, DMSO oder Ethanol nur sehr schwer löslich. Da die Ursache hierfür in der freien phenolischen Hydroxylgruppe liegt, entschloß ich mich, diese wieder zu verethern. In unserem Arbeitskreis hatte sich hierfür Diazomethan als geeignet erwiesen¹²⁾, da dieses die gleichzeitig vorhandene tertiäre Aminogruppe nur in geringem Umfang alkyliert. Andere Alkylierungsmittel wie Methyljodid, Dimethylsulfat oder Sulfonsäuremethylester schieden somit von vornherein aus, da mit ihnen die Bildung eines beträchtlichen Anteils an quartären Ammoniumverbindungen zu erwarten war. Die Darstellung des Diazomethans erfolgte durch alkalische Spaltung von N-Methyl-N-nitroso-4-toluolsulfonsäureamid.⁶⁹⁾



2.3.1.10. Racematspaltung von 26a und 116

Sowohl mit 26a als auch 116 wollte ich eine Racematspaltung durchführen. 116 wurde, aufgrund der im Vergleich zu 26b wesentlich besseren Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, eingesetzt.

Das Prinzip der Racematspaltung besteht in der Bildung diastereomerer Salze durch Umsetzung des racemischen Amins mit der optisch aktiven Säure. Man wählt anschließend ein Lösungsmittel, in dem eines der diastereomeren Salze deutlich weniger löslich ist als das andere. Nach der Diastereomerentrennung lassen sich leicht durch Alkalisieren die freien Basen wieder gewinnen.⁷⁰⁾⁷¹⁾ Analog diesem Verfahren

wurde die Racematspaltung von 26a und 116 vorgenommen..

In Tabelle 5 sind die Versuche für Verbindung 26a zusammengefaßt:

Tabelle 5 : Zur Umkristallisation getestetes Lösungsmittel:				
<u>Säure:</u>	<u>aus</u> <u>Ethanol</u>	<u>aus</u> <u>Aceton</u>	<u>aus</u> <u>Ether</u>	<u>aus Methylene-</u> <u>chlorid/Ethanol</u> 1:1
Ö(+)-Campher-10- -sulfonsäure	Öl ¹⁾	Öl	+0° ²⁾	-
L(-)-Äpfelsäure	Öl	Öl	-	-
D(-)-Weinsäure und L(+)-Weinsäure				
a) 1 Mol Säure auf 2 Mol	+0°	+0°	-	-
b) 1 Mol Säure auf 2 Mol	Öl	+0°	-	-
(+)-O,O'-Dibenzoyl-D- -weinsäure und (-)-O,O'-Dibenzoyl-L- -weinsäure	 Man erhält einen weißen, kristallinen Feststoff; dieser kann jedoch in keinem der getesteten Lösungsmittel (selbst in Chloroform und Wasser) umkristallisiert werden.			
a) 1 Mol Säure auf 2 Mol				
b) 1 Mol Säure auf 1 Mol				
	-	-	-	$[a]_D^{22} = +36,2^\circ$ bzw. $-35,6^\circ$ (C = 1; CHCl ₃)

Anmerkung:

- 1) Die diastereomeren Salze sind in diesem Fall nicht kristallin zu erhalten.
- 2) Die diastereomeren Salze sind zwar kristallin, sie weisen jedoch einen zu geringen Unterschied in der Löslichkeit auf, um die Anreicherung einer bestimmten Form zu erreichen.

Wie Tabelle 5 zu entnehmen ist, konnte ich mit (+)-O,O'-Dibenzoyl-D-weinsäure die Abtrennung des (+)-Enantiomers von 26a erreichen. Aus der Mutterlauge konnte ich anschließend mit (-)-O,O'-Dibenzoyl-L-weinsäure das (-)-Enantiomer erhalten.

Analog dieser Arbeitsweise gelang mir ebenfalls die Trennung von //6 in die beiden Enantiomeren.

26a bildet Kristalle mit Fp.=81°C. Es war nun interessant zu beobachten, wie sich die Schmelzpunkte der beiden enantiomeren Formen verhalten würden. Es wurde folgendes festgestellt:

(+)-Form von 26a : Fp.= 52-53°C

(-)-Form von 26a : Fp.= 51°C

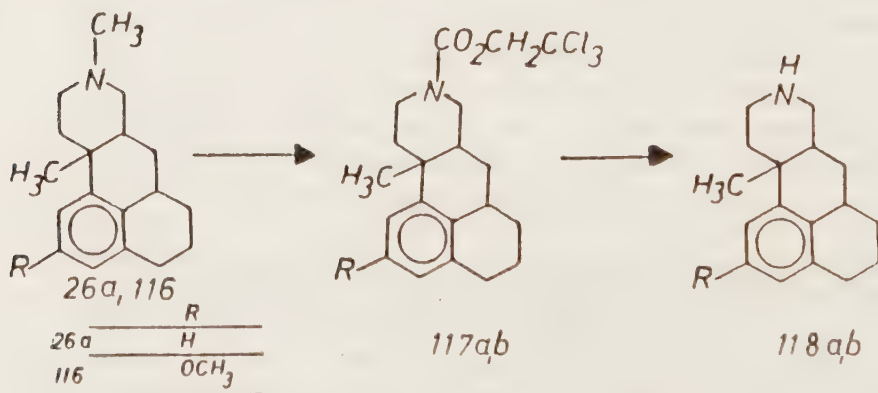
Aufgrund dieses Ergebnisses handelt es sich bei 26a um eine racemische Verbindung.⁷¹⁾ Dies ist eine Verbindung, deren Kristalle in der Elementarzelle gleichviele Moleküle beider Enantiomere vereinigen, so daß jeder Kristall die gleiche Anzahl (+)- und (-)-Moleküle enthält.⁷²⁾ Da die Anziehungskräfte der (+)- und (-)-Moleküle untereinander im Racemat größer sind als innerhalb nur eines Enantiomers ist der höhere Schmelzpunkt des Racemats erklärbar.

2.3.1.11. Demethylierung der Cyclisierungsprodukte 26a

bzw. //6 zu den entsprechenden sekundären Aminen

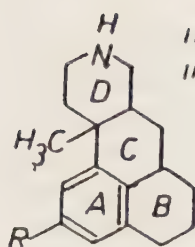
Eine häufige Abwandlung morphinähnlicher Analgetica besteht in der Variation des N-Alkylrestes. Dadurch kann eine Modifikation der Wirkung bis zu totaler Inaktivität oder Wirkungsantagonismus erreicht werden. So gelangt man z.B. beim Morphin durch Herstellung des N-Allyl- oder Cyclopropylmethyl-Derivats zu Morphin-Antagonisten. Durch Austausch mit dem Phenethyl-Rest erhält man im Tierversuch die sechsfache analgetische Wirkungsstärke des Morphins. Da 26a und //6 ebenfalls aufgrund ihrer Phenylpiperidinstruktur eine analgetische Wirkung aufweisen müßten, war es hier wiederum von Interesse, die Methylgruppe gegen andere Substituenten auszutauschen.⁷³⁾ Voraussetzung dabei war die Demethylierung von 26a und //6 zu den entsprechenden sekundären Aminen.

Die historische Methode zur N-Demethylierung ist die von-Braun-Reaktion,⁷⁴⁾ bei der Bromcyan verwendet wird. Diesem Verfahren überlegen war oft die Verwendung von Chlorameisensäureethylester oder Chlorameisensäurephenylester.^{75) 76)} Das Hauptproblem war hierbei jedoch die sehr schwierige Hydrolyse des als Zwischenprodukt gebildeten Carbamats. Diese Schwierigkeiten wurden durch Verwendung von Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester überwunden.⁷⁷⁾ Die Umsetzung mit dem tertiären Methyamin ergibt das entsprechende demethylierte Trichlorethylcarbamat-Derivat. Dieses wird leicht durch Zink in Essigsäure bei Raumtemperatur hydrolysiert. Nach dieser Methode wurde z.B. aus Cocain, in einer Gesamtausbeute von 85%, Norcocain hergestellt.⁷⁸⁾ Auf meine Verbindungen 26a und 116 übertragen, ergab sich dementsprechend folgende Arbeitsweise:



Analog dem Norcocain ließen sich 118a' und 118b problemlos herstellen. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte die zu erwartenden Veränderungen: Die N-Methylgruppe war bei beiden Verbindungen restlos verschwunden. Das Signal des durch D₂O austauschbaren Protons des sekundären Amins fand sich im Bereich von 3,10–1,00 ppm.

Aus den Werten für die anguläre Methylgruppe im ¹³C-NMR-Spektrum war zu entnehmen, daß auch in 118a, 118b die Ringe C und D cis-verknüpft sind, d.h. eine Isomerisierung erfolgt also nicht.

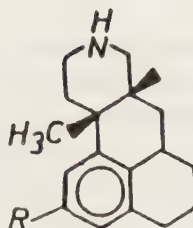


118 a: $\delta = 34,14$ ppm

118 b: $\delta = 34,44$ ppm

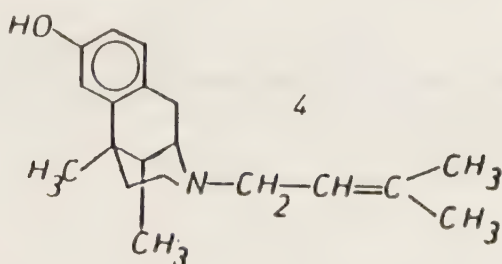
118	R
a	H
b	OCH ₃

118qb

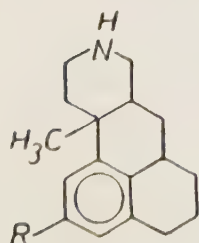


2.3.1.12. Verknüpfung der Demethylierungsprodukte 118a bzw. 118b mit verschiedenen pharmakologisch interessanten Substituenten

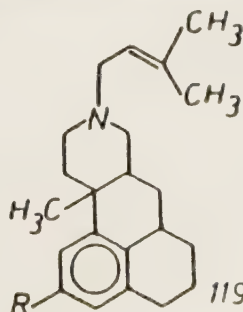
Durch Austausch der N-Methylgruppe gegen den Isopentenylrest gelangt man zu den dem Pentazocin (Fortral^R) 4 isomeren Verbindungen.



Sowohl 118a als auch 118b wurden, nach einer in unserem Arbeitskreis erprobten Vorschrift, zu 119a bzw. 119b umgesetzt.⁷⁹⁾



118qb



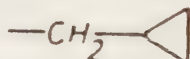
119qb

118	R
a	H
b	OCH ₃

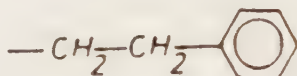
119	R
a	H
b	OCH ₃

Folgende weitere, pharmakologisch interessante, Substituenten sollten außerdem noch mit 118a verbunden werden.⁷³⁾⁸⁰⁾

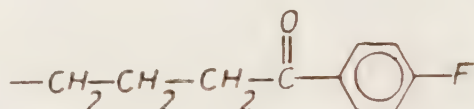
a) Cyclopropylmethyl-



b) Phenethyl-

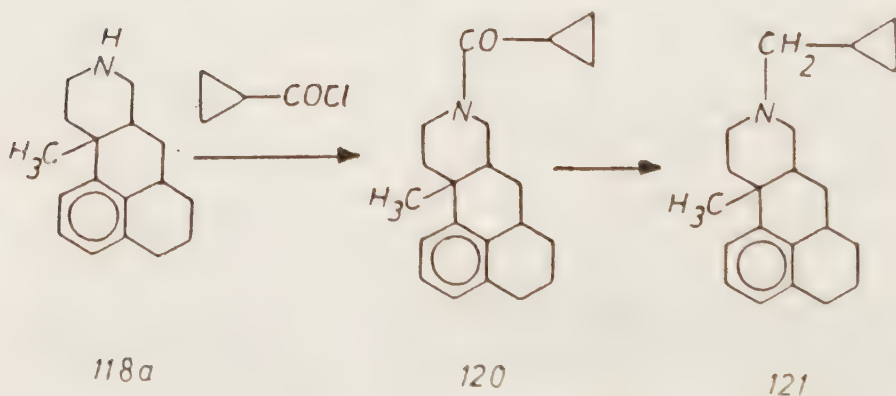


c) p-Fluorbutyrophenon



zu a):

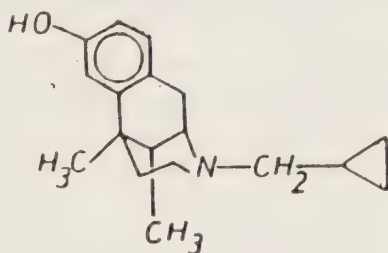
Zur Herstellung von 121 acylierte ich das sekundäre Amin 118a zunächst mit Cyclopropanecarbonylchlorid zu 120 und reduzierte dieses anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid, in einer Ausbeute von 60%, zu 121.⁸¹⁾



Aus dem ^1H -NMR-Spektrum ergab sich folgendes: Es ist bekannt, daß die Protonen im Cyclopropanring eine besonders starke Abschirmung erfahren. In der Literatur wird für die chemische Verschiebung ein Wert von 0,22 ppm angegeben.⁶⁵⁾ Tatsächlich wurde für die fünf Protonen des Cyclopropanrings in Verbindung 121 ein Multiplett im Bereich von 0,75-0,00 ppm gefunden.

Als Beispiel eines Handelspräparates mit dem N-Cyclopropylmethyl-Rest sei hier das Cyclazocin^R 122 genannt.

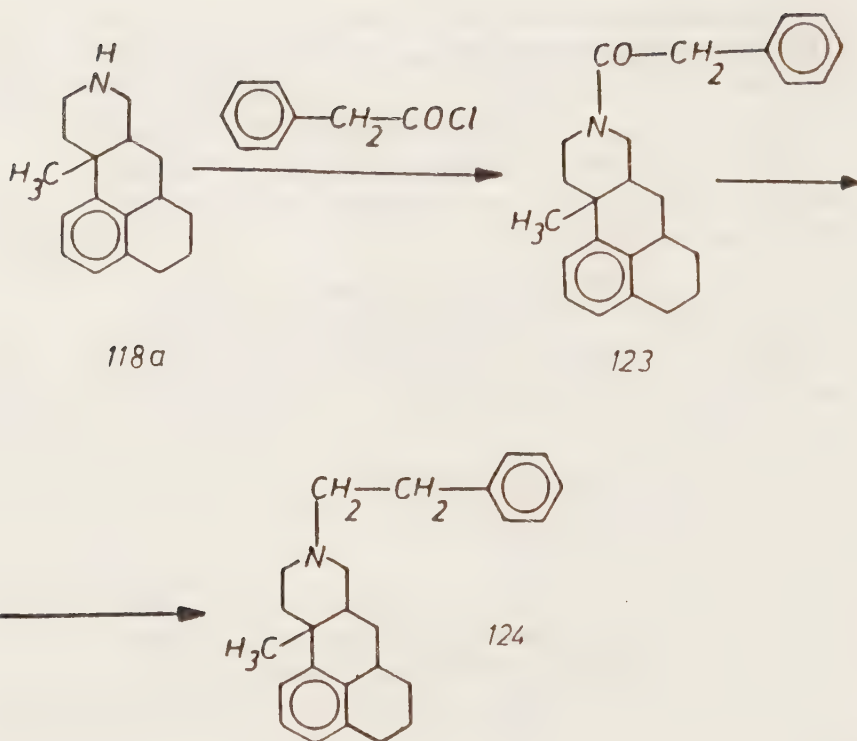
122 gehört zur Benzomorphan-Reihe und besitzt eine stark morphinantagonistische Wirkung.



122

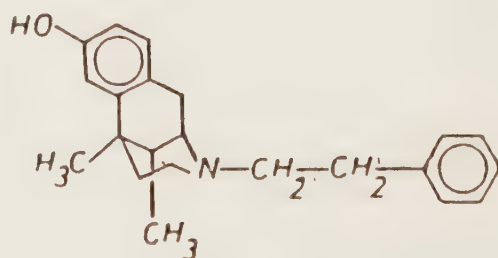
zu b):

124 erhielt ich, in einer Ausbeute von 66%, auf gleichem Wege wie 121.⁸²⁾



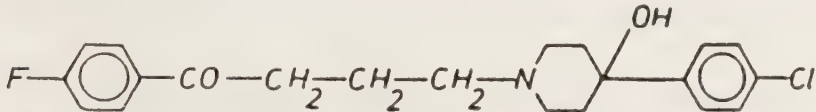
Ein Handelspräparat aus der Benzomorphan-Reihe mit dem N-Phenethyl-Rest ist das Phenazocin 5

5 besitzt im Tierversuch eine 10- bis 20-mal höhere Aktivität als Morphin.



zu c):

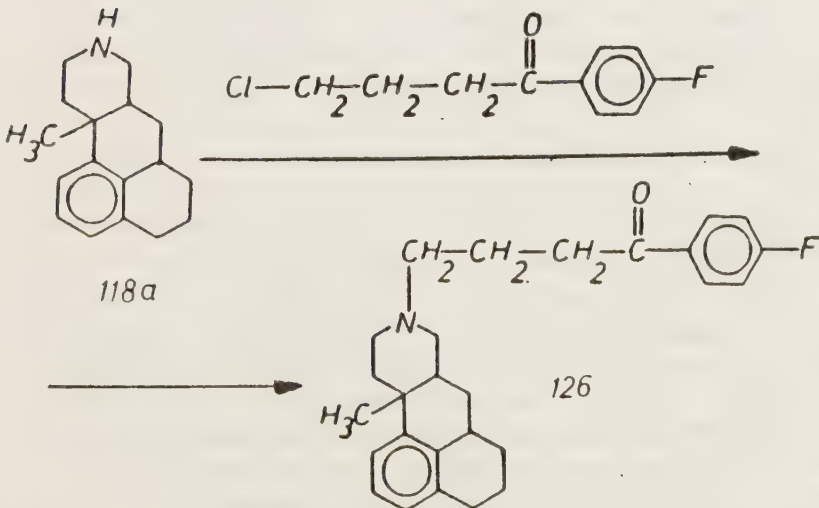
Das im Handel befindliche Haloperidol^R 125 gehört zur Gruppe der Butyrophenone.⁷³⁾⁸⁰⁾ Dies sind Neuroleptica mit starkem Dämpfungseffekt, aber ohne analgetische Wirksamkeit.



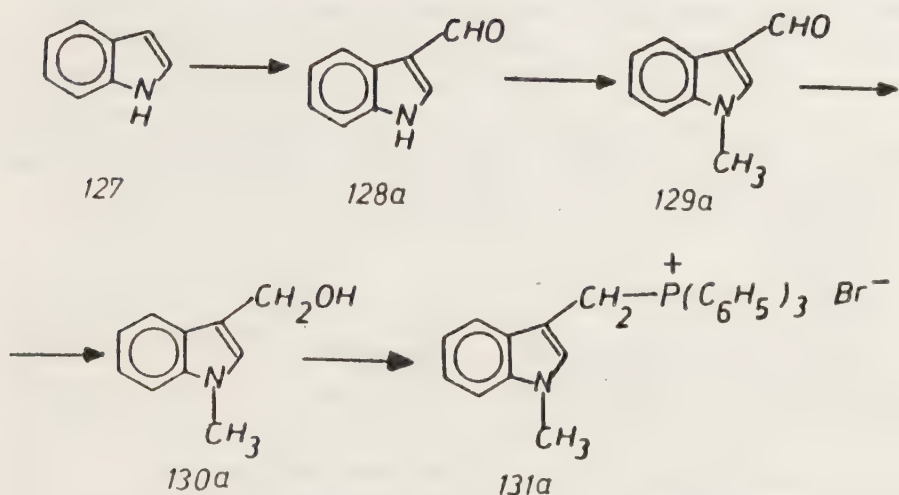
125

Trotzdem war es von pharmakologischem Interesse, das p-Fluorbutyrophenon als Substituenten für 118a zu verwenden.

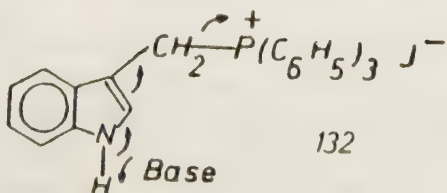
Zur Herstellung von 126 konnte ich 118a direkt mit 4-Chlor-p-fluor-butyrophenon, in einer Ausbeute von 33%, alkylieren.⁸³⁾



Die gesamte Synthese für 13/a ist im folgenden Schema zusammengefaßt:

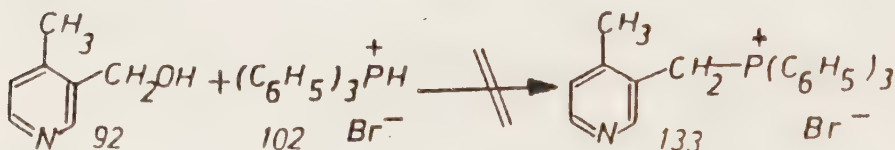


Aus Indol 127 wurde durch Vilsmeier-Reaktion der Aldehyd 128a hergestellt.⁸⁴⁾ Der elektronenanziehende Effekt der Aldehydgruppe in 128a hat zur Folge, daß die N-H-Bindung des Indol-3-aldehyds saurer ist ($\text{pK}_s = 12$) als im Indol ($\text{pK}_s = 17$), d.h. daß 128a, schon unter Mitwirkung einer relativ schwachen Base alkyliert werden könnte. Tatsächlich gelang die Umsetzung von 128a zu 129a mit Dimethylsulfat in Natriumhydroxidlösung.^{85) 86) 87)} Ein anderer Grund für die N-Alkylierung des Indols liegt in der Tatsache, daß nur so brauchbare Wittig-Reagenzien zu erhalten sind. (1-Indol-3-yl-methyl)-triphenylphosphoniumbromid 132 würde unter den basischen Bedingungen, wie sie für eine Wittig-Reaktion erforderlich sind, nur eine Abspaltung von Triphenylphosphin ergeben.⁸⁸⁾



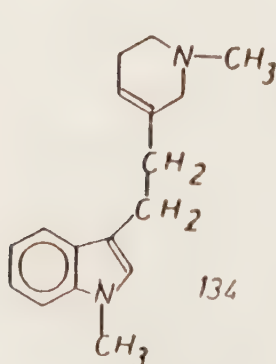
Aus 129a war danach durch Natriumborhydridreduktion 130a zu erhalten.⁸⁹⁾ Die Herstellung des Wittig-Reagenzes 131a aus 130a verlief erfolgreich entsprechend meiner bewährten Vorschrift aus der Tetralin-Reihe (s.S. 39). Wie zu erwarten spaltet das Signal der CH_3 -Gruppe im ^1H -NMR-Spektrum, aufgrund der Kopplung zwischen ^{31}P und ^1H , als Dublett mit $J = 13 \text{ Hz}$ auf.

Zu erwähnen ist jedoch, daß die Umsetzung von 130a zu 131a nur deshalb gelingt, weil der Stickstoff in dem umzusetzenden Alkohol 130a schwächer basisch als Triphenylphosphin ist. Der Versuch einer Umsetzung von 92 zu 133 gelang somit nicht:



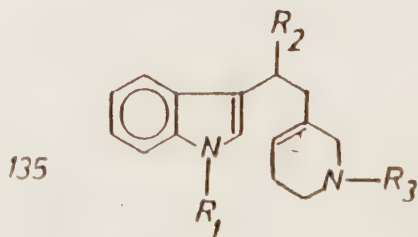
Wie zu erwarten konnte nach Aufarbeitung des Ansatzes nur Triphenylphosphin und das Hydrobromid von 92 isoliert werden.

Nachdem die Synthese des Wittig-Reagenzes 131a erfolgreich verlaufen war, wollte ich damit eine geeignete Umsetzung durchführen. Hierfür wählte ich nach Durchsicht der Literatur die Reaktion mit Pyridin-3-aldehyd 137, da man so zu einer möglicherweise mittels Polonovski-Reaktion cyclisierbaren Vorstufe 134 gelangen kann.

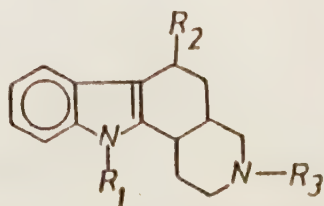


134:

$R_1 = R_3 = -\text{CH}_3$; $R_2 = -\text{H}$.



136

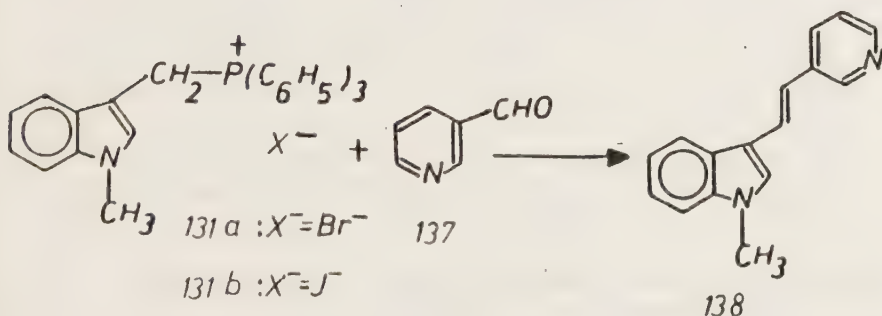


135 u. 136: $R_1 = -\text{H}$; $R_2 = -\text{CN}$; $R_3 = -\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

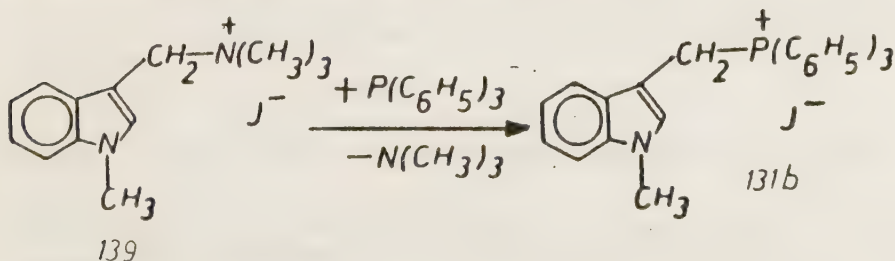
Die Verbindung 135 wurde bereits erfolgreich auf diese Weise zu 136 cyclisiert.^{90) 91)}

2.4.1.2. Wittig-Reaktion zur Herstellung von 1-Methyl-3-[2-(3-pyridyl)vinyl]-indol 138 und dessen katalytische Hydrierung zu 140

Folgende Wittig-Reaktion zwischen 131a und 137 ist bereits in der Literatur beschrieben worden:⁸⁸⁾

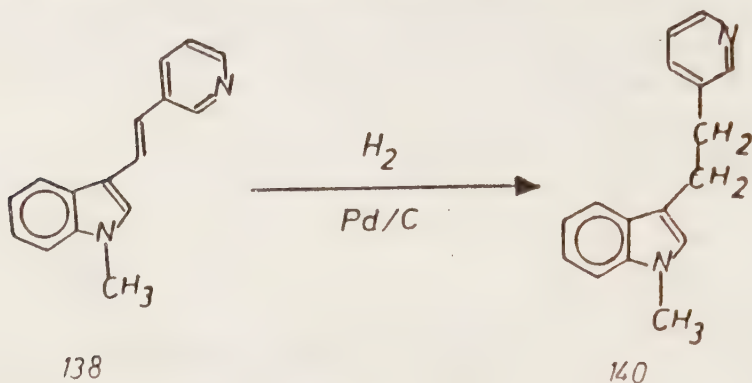


Als Wittig-Reagenz wurde dabei (1-Methylindol-3-yl-methyl)-triphenylphosphoniumiodid 131b benutzt. Dieses erhält man aus N-Methyl-gramin-methiodid 139 und Triphenylphosphin unter Eliminierung von Trimethylamin zu 131b.⁹²⁾ (Anmerkung: Bei meiner Herstellungsmethode liegt das entsprechende Wittig-Reagenz als Bromid 131a vor.)

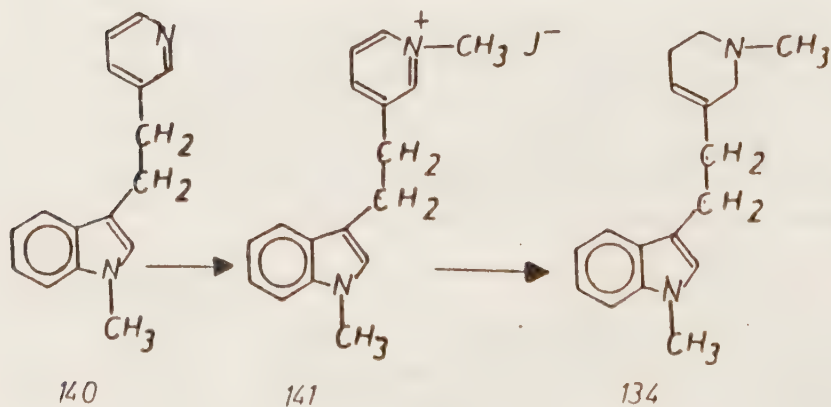


Die Reaktion von 131b mit 137 wurde dabei mit Natriumhydrid in DMF mit einer Ausbeute von 31% durchgeführt. Hiervon abweichend wählte ich für meine Umsetzung von 131a mit 137 Natriumethylat als Base.⁹³⁾ Die Ausbeute konnte mit dieser Arbeitsweise um 9% auf 40%

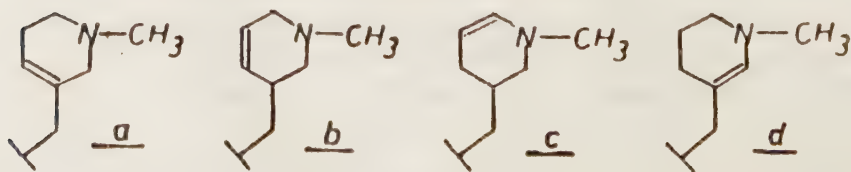
erhöht werden. Vom Wittig-Produkt 138 ausgehend erfolgte die Hydrierung zur Herstellung von 140 wieder wie für die Verbindungen der Tetralin-Reihe geschildert.



2.4.1.3. Synthese des Methiodids von 140 und Reduktion mit Natriumborhydrid zu 134

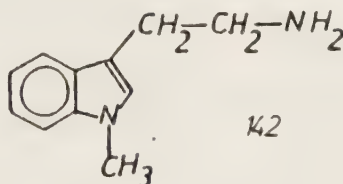


Wie üblich erfolgte die Herstellung des Methiodids 141 und dessen Natriumborhydridreduktion zu 134.



Für 134 waren theoretisch vier verschiedene Möglichkeiten für die Lage der Doppelbindung denkbar. Im ^1H -NMR-Spektrum von 134 findet man das olefinische Signal bei 5,70–5,43 ppm als Multiplett, das der Integration nach einem Proton entspricht. Die Strukturen b und c scheiden damit aus, da man hier zwei olefinische Protonen finden müßte. Enaminstruktur d ist dem Mechanismus der Natriumborhydrid-reduktion nach unmöglich. Außerdem müßte bei Struktur d das olefinische Proton als Singulett erscheinen, was aber nicht der Fall ist. Die Lage der Doppelbindung entspricht also eindeutig der in Struktur a angegebenen.

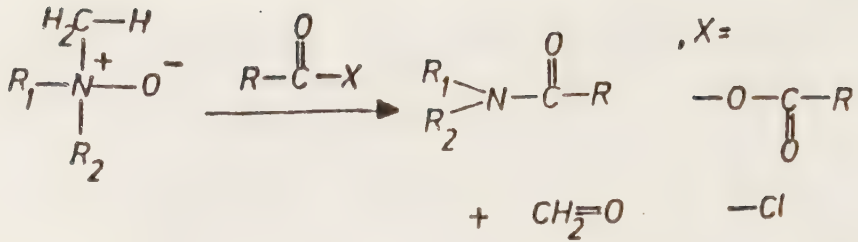
Im ^1H -NMR-Spektrum von 134 beobachtet man im aromatischen Bereich, bei 6,85 ppm, ein scharfes Singulett. Ein solches kann in diesem Bereich nur vom Proton in Position 2 des Indolrings herrühren, da es keine Nachbarprotonen mehr besitzt. Hierfür spricht auch ein Vergleich mit 1-Methyl-2-(2-amino-ethyl)-indol 142 (94) 95)



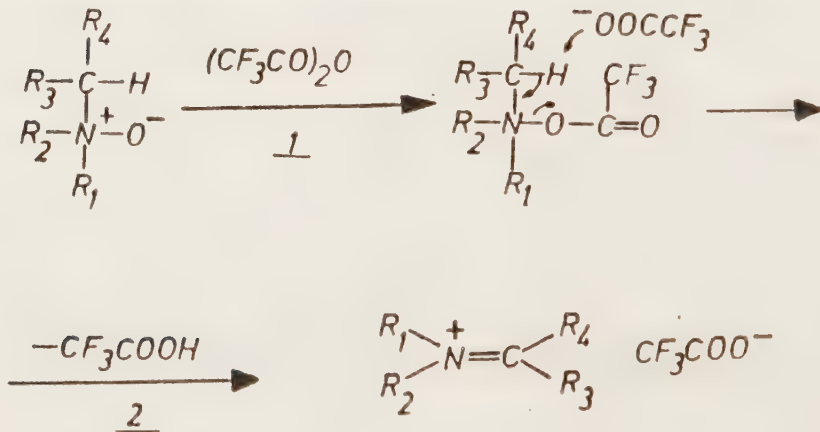
Bei 142 erscheint das H-2 bei 6,80 ppm als Singulett, was mit dem gefundenen Wert von 6,85 ppm sehr gut übereinstimmt.

2.4.1.4. Cyclisierung von 134 durch Polonovski-Reaktion

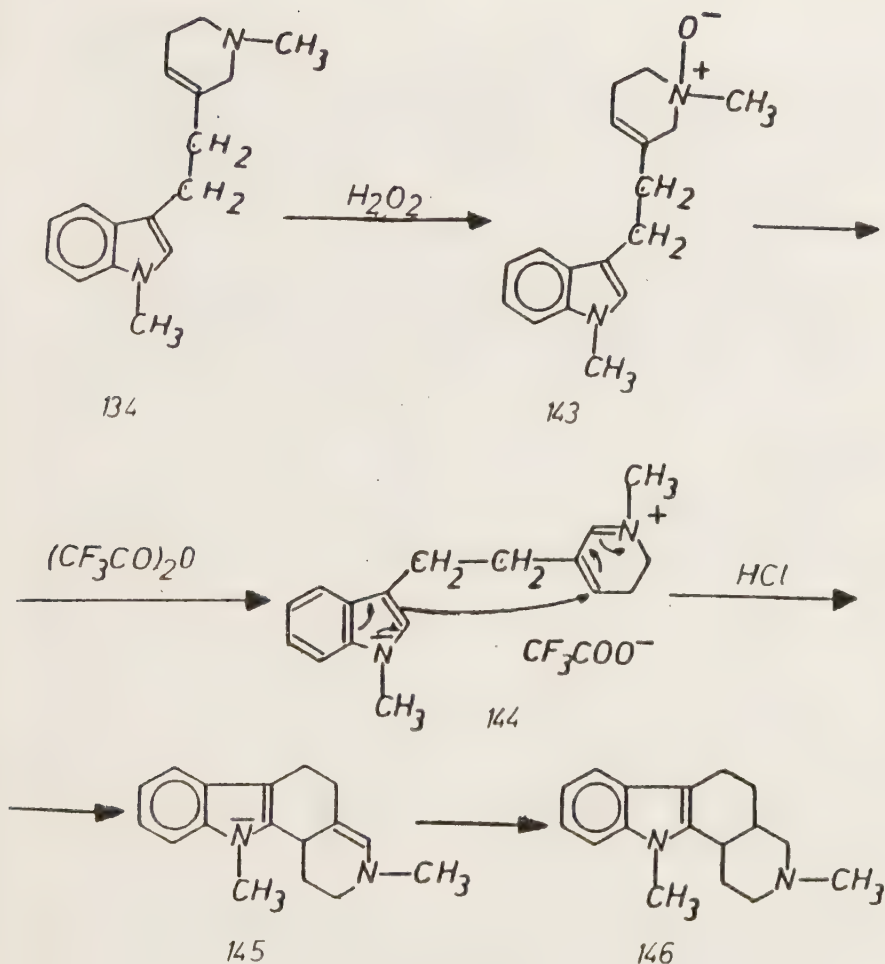
Wie erwähnt stellt 104 eine geeignete Vorstufe für die Polonovski-Reaktion dar. Darunter verstand man ursprünglich die Demethylierung tertiärer Amine mit mindestens einer Methylgruppe durch die Einwirkung von Acetanhydrid oder Acetylchlorid auf deren Aminoxide.⁹⁶⁾ Die Produkte dieser Reaktion sind die N-acetylierten, sekundären Amine sowie Formaldehyd:



Eine wichtige Anwendungsmöglichkeit in der organischen Synthese brachte die modifizierte Polonovski-Reaktion. Darunter versteht man die Umsetzung der N-Oxide mit Trifluoracetanhydrid.⁹⁷⁾ Dieses Acylierungsmittel liefert nach dem Eliminierungsschritt 2 (s.u.) ein Immoniumsalz mit einem Anion geringerer Nucleophilie als der des Acetats. Dieses ist somit ausreichend langlebig, um als elektrophiles Reagenz andere Systeme anzugreifen.⁹⁸⁾



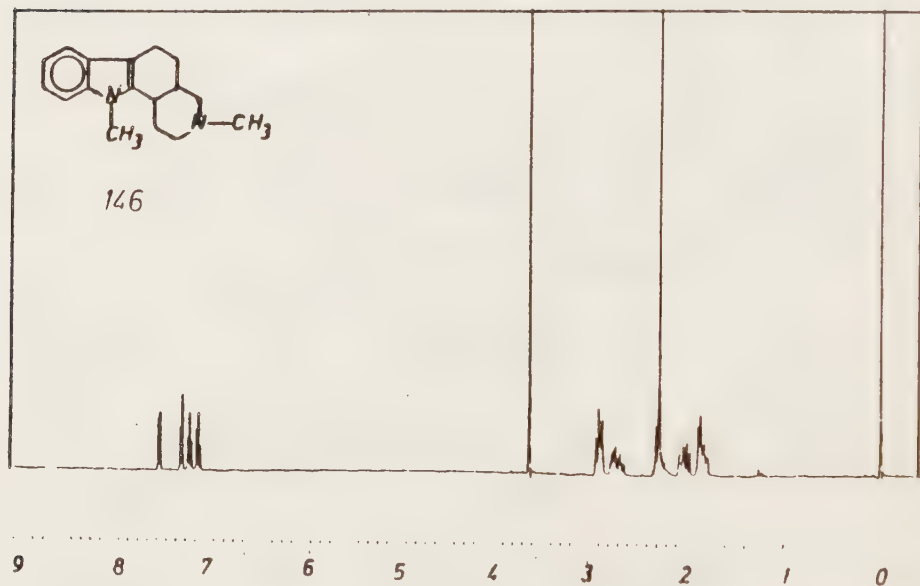
Auf 134 Übertragen bedeutet dies:



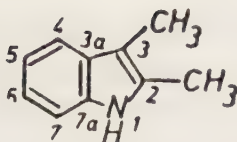
Die 2-Position des Indolrings greift also in einer intramolekularen Cyclisierungsreaktion die 4-Position des 5,6-Dihydropyridinium-Bausteins nucleophil, unter Bildung von 145, an. Die als Zwischenprodukt mit Enamin-Struktur gebildete Verbindung 145 ist instabil und wurde von mir sofort nach Isolierung mit Natriumborhydrid zu 146 reduziert.

Folgende Befunde lassen sich als Beweis dafür anführen, daß sich 146 durch Ringschluß in die 2-Position des Indolrings gebildet hat:

- In der Cyclisierungsvorstufe 134 erscheint das Signal des Protons in der 2-Position des Indolrings als scharfes Singulett bei 6,85 ppm. Dieses ist im Cyclisierungsprodukt verschwunden. Man beobachtet hier ein Multiplett von 7,64-6,90 ppm, das, wie zu erwarten, der Integration nach vier Protonen entspricht. Dies wird besonders deutlich durch das im folgenden abgebildete ^1H -NMR-Spektrum von 146 (aufgenommen mit einem 360 MHz-Gerät):



- Das Verhältnis der aliphatischen zu den aromatischen Protonen beträgt für 146 theoretisch 4,50; gefunden wird ein Wert von 4,59, der damit sehr gut übereinstimmt. In der Ausgangssubstanz beträgt dieses Verhältnis 3,20.
- Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt im off-resonance vier aromatische Kohlenstoffatome, die ein Dublett ergeben. Die restlichen vier aromatischen Kohlenstoffatome ergaben ein Singulett und sind somit quartär. Anhand von 2,3-Dimethyl-indol 147 wurden die zu erwartenden chemischen Verschiebungen für die sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatome berechnet.

Modellsubstanz:

147

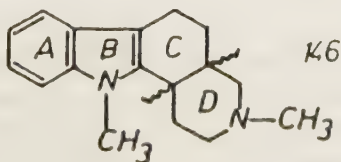
Die Verschiebungswerte für 147 sind Literatur bekannt. Unter Berücksichtigung der N-Methylierung gelangt man zu folgenden Verschiebungswerten: 99)

Tabelle 6 :

C-Atome	berechnet (ppm)	gefunden (ppm)	Aufspaltung
C-2	135,5	137,3	s
C-3	105,5	108,5	s
C-3a	130,9	126,9	s
C-4	118,4	118,0	d
C-5	120,7	120,7	d
C-6	118,8	118,7	d
C-7	108,7	108,5	d
C-7a	137,6	139,2	s

Die N-Methylgruppe erscheint nach tabellierten Werten bei 32,1 ppm;⁶⁵⁾ gefunden habe ich einen Wert von 29,0 ppm.

Wegen der fehlenden angulären Methylgruppe in 146 ebenso wie vergleichbarer Strukturen in der Literatur konnte ich die sterische Verknüpfung der Ringe C und D nicht aufklären. Diese Frage wurde deshalb zurückgestellt, bis in unserem Arbeitskreis weitere Erfahrungen über derartige Strukturen vorliegen.

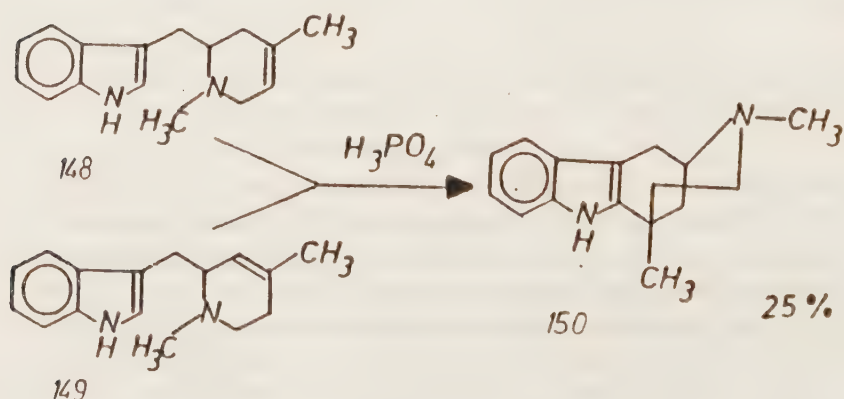


146

2.4.1.5. Cyclisierungsversuch von 134 mit Protonensäuren

Bei 134 wäre prinzipiell auch eine intramolekulare Aromatenalkylierung nach Grewe mit Protonensäuren zu 146 denkbar. Wie auf Seite 21 beschrieben wurden die entsprechenden Reagenzien unter verschiedenen Bedingungen getestet. Anschließend wurde für jeden Ansatz ein Dünnschichtchromatogramm angefertigt. Es war hierbei, aufgrund der Zersetzung von 134, nur jeweils eine Dragendorff-positive Zone zu beobachten. Die Ursache liegt in der bekannten Instabilität des Indols bei den hier angewandten, stark sauren Bedingungen.¹⁰⁰⁾ So tritt bei 130°C in Bromwasserstoffsäure sofortige Zersetzung des Indols ein. In 85% Phosphorsäure zersetzt sich das Indol, auch bei höheren Temperaturen nur sehr langsam, so daß hier durchaus Cyclisierungen zu erwarten sind.

Die auf Seite 25 als Voraussetzung für das Gelingen derartiger Cyclisierungen genannte konformative Beweglichkeit wäre bei 134 erfüllt, da sich zwischen Indol und Tetrahydropyridinring eine Brücke aus zwei C-Atomen befindet. Offensichtlich müssen aber noch andere Kriterien erfüllt sein, damit es zum Ringschluß kommt. Von Morrison wurde z.B. folgende Cyclisierung vorgenommen:¹⁰¹⁾



Bei 148 und 149 kann das durch Protonierung gebildete, tertiäre Carbeniumion (stabiler als das sekundäre Carbeniumion) in die 2-Stellung des Indols zu einem Sechsering cyclisieren. Dieser ist hier offenbar die Voraussetzung für

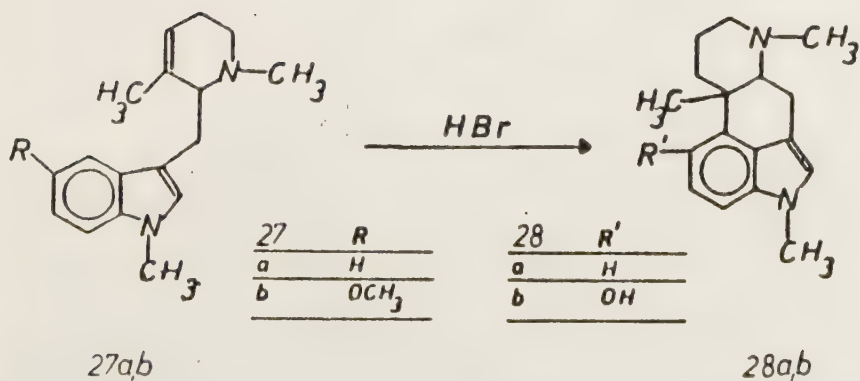
das Gelingen des Ringschlusses zu 150 . Da bei meinem Olefin 134 aber nur die Bildung eines Fünfrings möglich war, konnte keine Cyclisierung erreicht werden.

Aus den bisher erhaltenen Ergebnissen lassen sich folgende, allgemeine Voraussetzungen für einen Ringschluß ableiten:

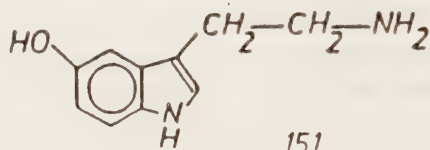
- a) konformative Beweglichkeit
- b) Möglichkeit der Bildung eines Sechsrings aus dem tertiären Carbeniumion

2.4.2. Aufbau der 1-Methyl-(1,3-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-2-yl-methyl)-indole, 27a bzw. 27b als Cyclisierungsvorstufen

Wie auf Seite 68 geschildert, wollte ich nun die Cyclisierung von 27a,b zu 28a,b versuchen:

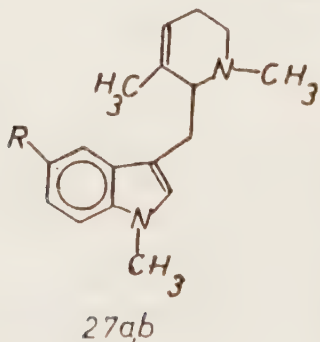


Neben 28a sollte auch gleichzeitig 28b, wegen der strukturellen Ähnlichkeit mit dem Gewebshormon Serotonin 151 synthetisiert werden.¹⁰²⁾



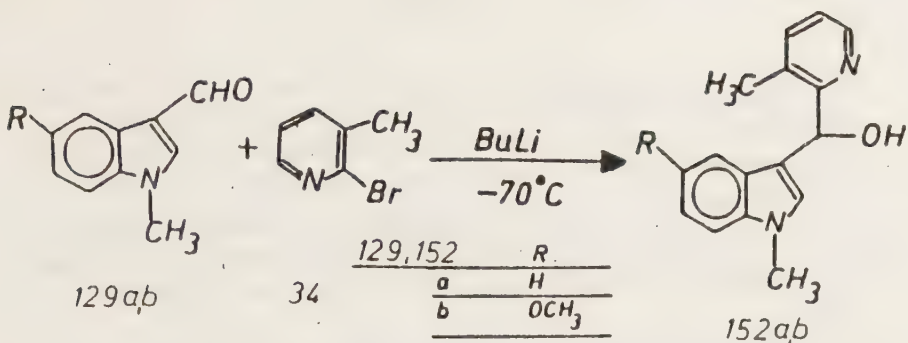
2.4.2.1. Synthese der 1-Methyl-3-[hydroxy-(3-methyl-pyridin-2-yl)-methyl]-indole 152a bzw. 152b

Das Hauptproblem der Synthese von 28a und 28b war die Herstellung der Cyclisierungsvorstufen 27a und 27b. Es mußte somit ein Weg zur Verknüpfung des Indol- mit dem Pyridinring gefunden werden.



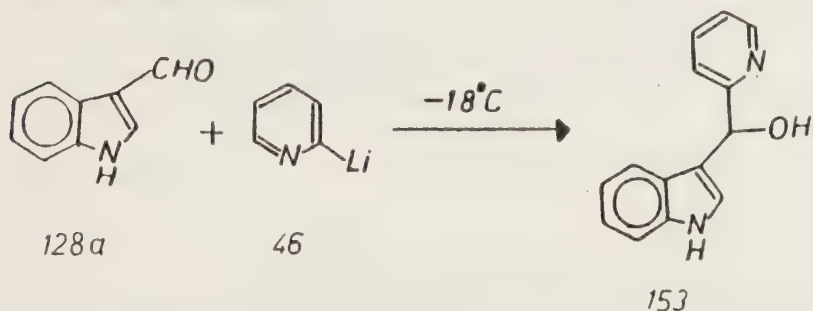
27	R
a	H
b	OCH ₃

Hierzu beabsichtigte ich, denselben Weg wie in der Naphthalin-Reihe für 44 geschildert einzuschlagen. Zur Herstellung von 27ab mußte also folgende Reaktion ausgeführt werden:



Die Synthese der als Ausgangsstoffe benötigten 129a , 34 , wurde auf Seite 69 bereits geschildert. Den 5-Methoxy-1-methyl-indol-3-aldehyd 129b konnte ich analog der für 129a beschriebenen Methode herstellen.

Bader und Oroshnik gelang durch Kondensation von Indol-3-aldehyd 128a mit 2-Lithium-pyridin 46 die Herstellung von 3-Indolyl-2^l-pyridinyl-carbinol 153 ¹⁰³⁾



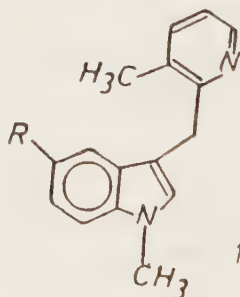
Dies war die erste erfolgreiche Umsetzung von 128a mit einem metallorganischen Reagenz. Um die angegebene Ausbeute von 80% zu erhalten, mußten zwei Äquivalente von 128a eingesetzt werden. Mit einem Äquivalent betrug die Ausbeute 55%. In diesem Fall konnten jedoch 35% des eingesetzten Aldehyds wieder isoliert werden. Daraus ergibt sich, daß ein Teil des metallorganischen Reagenzes durch die saure NH-Gruppierung im Indol verbraucht wird. Um diese Schwierigkeiten zu vermeiden, wurden von mir die N-methylierten Derivate 129ab eingesetzt und mit 34 zu 152ab , in einer Ausbeute von 76 bzw. 59%, umgesetzt.

In den ¹H-NMR-Spektren für 152aberscheint das Proton der

Hydroxylgruppe jeweils bei 5,70 ppm ($J = 5\text{ Hz}$) als Dublett und ist mit D_2O austauschbar. Die Kopplung erfolgt mit dem benachbarten Methinproton. Dieses erscheint in 152a,b bei 6,17 ppm bzw. 6,14 ppm ebenfalls als Dublett ($J = 5\text{ Hz}$). Wie zu erwarten ergibt dieses Methinproton nach D_2O -Austausch wegen des nun fehlenden Kopplungspartners ein Singulätt.

2.4.2.2. Hydrogenolyse der Alkohole 152a und 152b bzw.
der entsprechenden Methylether 157a bzw. 157b
zu den Methylenverbindungen 154a bzw. 154b

Als nächstes war es notwendig, aus 152a,b die entsprechenden Methylenverbindungen 154a,b herzustellen.

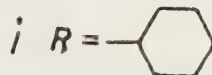
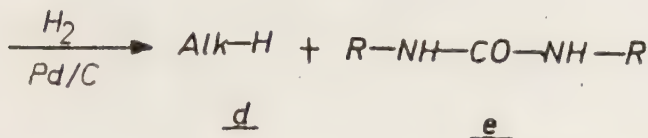
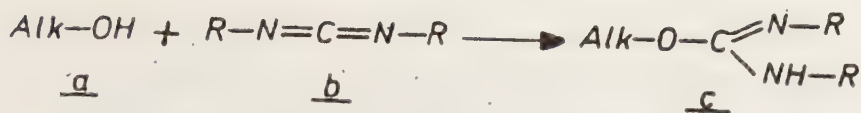


154a,b

154	
a	H
b	OCH ₃

Eine Möglichkeit hierzu besteht im Austausch der Hydroxylgruppe gegen Chlor und nachfolgende Reduktion dieser Verbindung mit Lithiumaluminiumhydrid zu 154a,b.²⁶⁾ Dieser Versuch scheiterte jedoch schon daran, daß die Umsetzung des Alkohols 152a mit Thionylchlorid zu dessen Zersetzung führte. Bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung erhielt man nur ein unübersehbares Produktgemisch.

Eine weitere Möglichkeit der Reduktion von Alkoholen zu Kohlenwasserstoffen ist von Vohwinkel¹⁰⁴⁾ beschrieben worden. Dabei werden in einem zweistufigen Prozeß die Alkohole, a, zunächst an Carbodiimid, b, addiert und die entsprechenden O-Alkylisoharnstoffe, c, dann hydrogenolytisch in den Kohlenwasserstoff, d, und substituierten Harnstoff, e, gespalten:

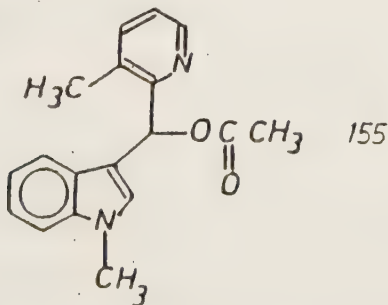


Es konnte jedoch, bei dem Versuch aus 152a den O-Alkylisoharnstoff c herzustellen, nur wieder nicht umgesetzter Ausgangsstoff 152a isoliert werden.

Obwohl bei dem zu 152a analogen Alkohol 44 (s.S. 15) aus der Naphthalin-Reihe, unter den angewandten Bedingungen, keine Hydrogenolyse beobachtet werden konnte, wollte ich trotzdem auch hier entsprechende Versuche durchführen.

Da die Hydrogenolysegeschwindigkeit mit wachsender Elektro-negativität der abspaltbaren Gruppe X in folgender Reihenfolge steigt, wollte ich zunächst die Hydroxylgruppe in 152a zu 155 zu verestern versuchen.¹⁰⁵⁾

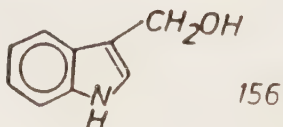
X = -OH, -O-Alkyl, -O-Aryl, -O-Acyl, -O-CO-CP₃;



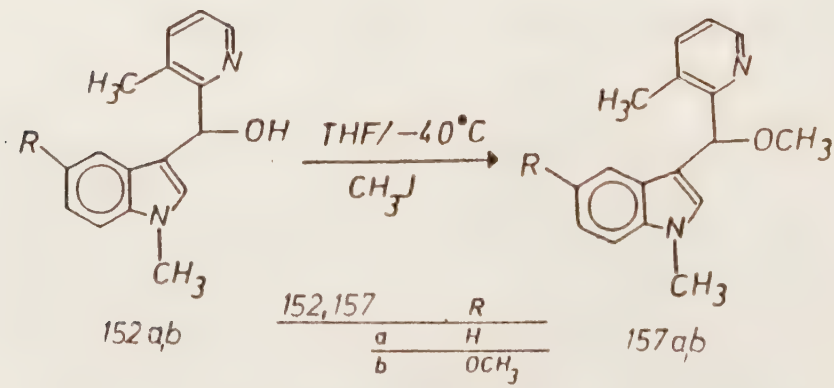
Auch dieser Versuch scheiterte schon daran, daß die Umsetzung von 152a mit Acetanhydrid zu dessen Zersetzung führte. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung ergab wiederum nur ein unübersehbares Produktgemisch.

Offensichtlich ist 152a sehr instabil gegenüber Säuren. Diesbezüglich ist eine Parallele

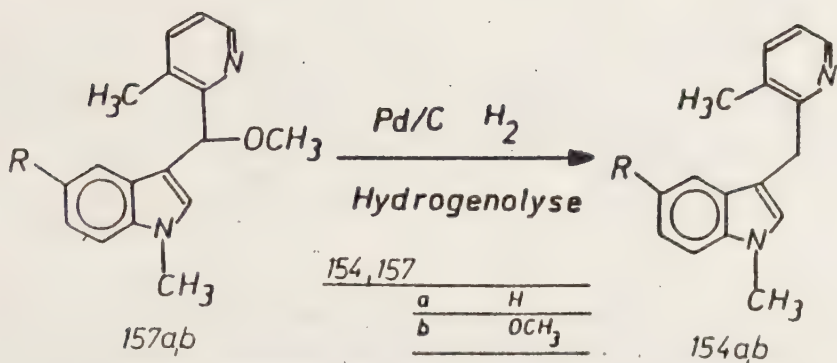
zu 3-Hydroxymethyl-indol 156 erkennbar. Wie Thesing fand, zersetzt sich dieser Alkohol schon bei Raumtemperatur beim Lösen in Wasser des pH-Werts 5,5. Als Zersetzungsprodukt konnte 3,3'-Diindolyl-methan isoliert werden. Im schwach alkalischen Milieu hielt sich 156 jedoch tagelang unverändert.¹⁰⁶⁾



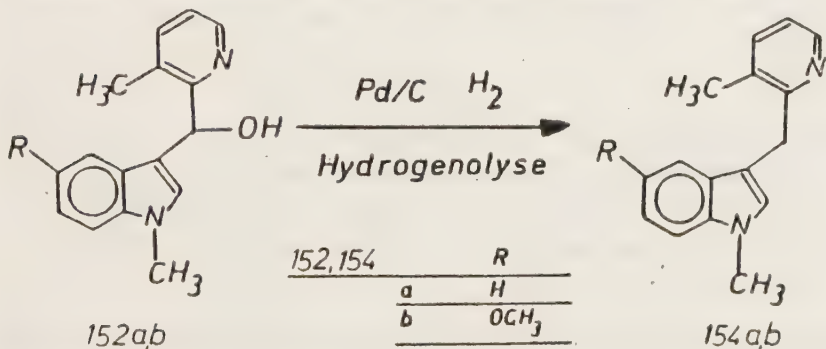
Diese Befunde veranlassten mich 152a zu verethern. Die Verwendung von Ethern erwies sich als vorteilhaft, da diese einerseits, gemäß oben angeführter Reihenfolge, eine höhere Hydrogenolysegeschwindigkeit als die freien Alkohole besitzen und andererseits die Verarbeitung im Alkalischen erlaubten.²⁹⁾



Die Veretherung von 152qb zu 157qb verlief in einer Ausbeute von 74 bzw. 60%. Der anschließende Versuch zur Hydrogenolyse erfolgte wie in der Naphthalin-Reihe für 44 (s.S. 15) beschrieben. Im Gegensatz zu 44 gelang diesmal die Hydrogenolyse von 157qb unter Bildung der entsprechenden Methylenverbindungen 154a bzw. 154b in einer Ausbeute von 85 bzw. 69%.

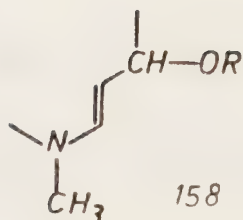


Diese leicht eintretende Hydrogenolyse legte nahe, auch die freien Alkohole 152a,b einzusetzen. Tatsächlich ließ sich auch auf diese Weise die OH-Funktion entfernen. Die Ausbeute an 154a bzw. 154b betrug 87 bzw. 80%.



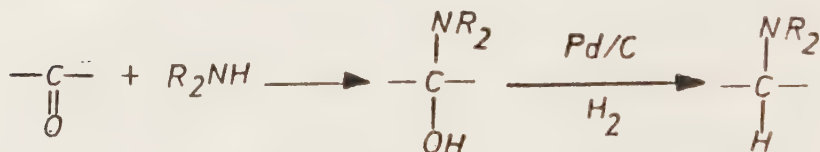
Somit konnten jetzt zur Herstellung von 154a,b die Alkohole 152a,b ohne vorherige Veretherung direkt eingesetzt werden.

Bei diesen Hydrogenolysen liegt eine 2-Stellung der Hydroxylgruppe zum Pyridinringstickstoff vor. In der Naphthalin-Reihe war eine derartige Hydrogenolyse nicht möglich (s.S. 15). Die Ursache muß also im Austausch des Naphthalin- gegen den Indolring gesucht werden. Die Teilstruktur in Abbildung 158 von 152a,b bzw. 157a,b kann formal als vinyloges Halbaminal bzw. vinyloger Halbaminal-Ether aufgefasst werden.



$R = H \text{ o. } CH_3$

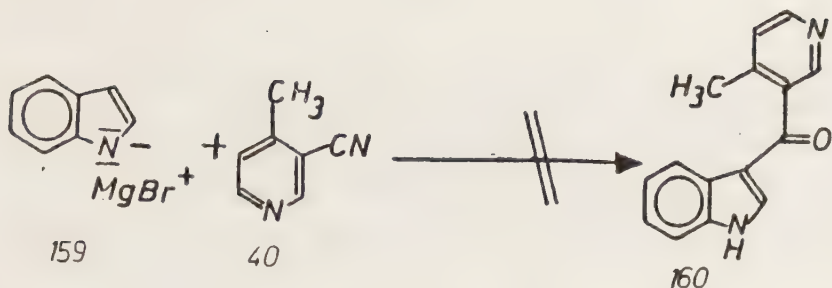
Für Halbaminale, wie sie z.B. bei der reduktiven Alkylierung eines sekundärenamins mit einer Carbonylverbindung auftreten, sind Hydrogenolysen bekannt.¹⁰⁷⁾



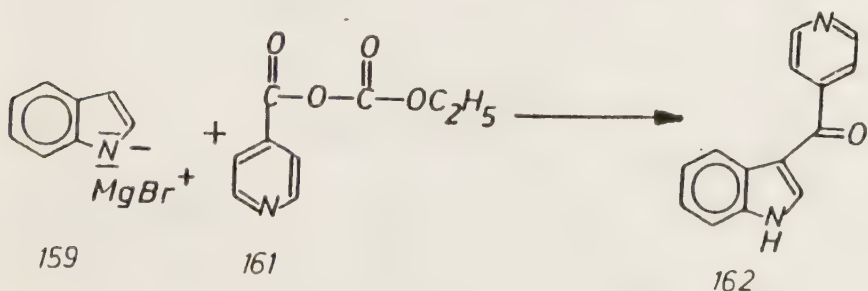
In Analogie hierzu läßt sich möglicherweise auch die Hydrogenolysierbarkeit der vinylogenen Halbaminale-Strukturen in 152_{ab} bzw. 157_{ab} erklären. Damit ist erstmals die Hydrogenolyse von Verbindungen mit der Struktur wie 152_{ab} bzw. 157_{ab} gelungen.

2.4.2.2.1. Synthese von 3-Indolyl 3-(4-Methyl-pyridyl)keton 160

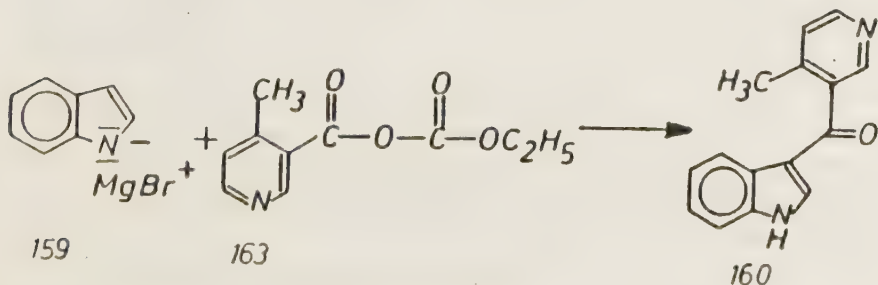
Nach der erfolgreichen Herstellung von 154_{ab} wollte ich an dieser Stelle überprüfen, ob auch eine Verknüpfung des Indol-mit dem Pyridinring in 3-Stellung (d.h. die Herstellung eines N-Stellungsisomers zu 154_{ab}) möglich ist. Zunächst sollte, wie für Verbindung 65 der Naphthalin-Reihe beschrieben, die Grignardierung des Nitrils 40 mit 159 versucht werden. Es fand jedoch keinerlei Reaktion statt. Auch eine Variation der Reaktionsbedingungen, wie der Austausch des Ethers gegen Benzol oder THF, brachte keine Änderung. Diese Beobachtung entspricht auch Literaturangaben, nach denen Nitrile in der Regel keine Reaktion mit dem Grignard-Reagenz des Indols 159 zeigen.¹⁰⁸⁾



Es mußten deshalb andere Methoden zur Verknüpfung von Indol- und Pyridinring geprüft werden. Powers gelang (allerdings in nur sehr geringer Ausbeute von 4,3%) die Herstellung von 162 durch Umsetzung von 159 mit dem gemischten Anhydrid aus Isonicotinsäure und Chlorameisensäureethylester 161.^{(109) (110)}



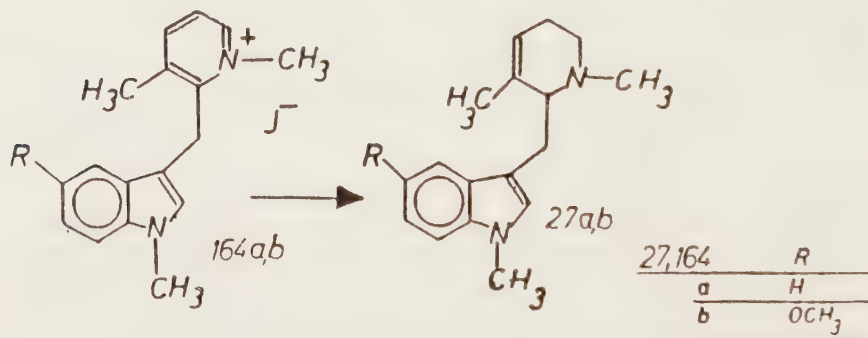
Um zu meiner Zielverbindung 160 zu gelangen, mußte ich demnach 161 gegen das gemischte Anhydrid von 4-Methyl-3-pyridincarbonsäure 163 austauschen.



Die Ausbeute meiner Umsetzung mit 7,4% übertraf die des Literatur-Beispiels (s.o.) nur geringfügig. Deshalb wurde diese Verknüpfungsart von Indol- und Pyridinring zurückgestellt und mit 154 *aq* weitergearbeitet.

2.4.2.3. Synthese der Methiodide von 154 *a* bzw. 154 *b*
und Reduktion mit Natriumborhydrid zu 27 *a* bzw. 27 *b*

Die Verbindungen 27 *aq* stellte ich auf übliche Weise durch Natriumborhydridreduktion von 164 *aq* her:



Die Ausbeute an Methiodid 164 *a* bzw. 164 *b* betrug 96 bzw. 82%. 27 *a* bzw. 27 *b* konnte ich in einer Ausbeute von 84 bzw. 75% herstellen.

Die ¹H-NMR-Spektren von 27 *a* bzw. 27 *b* zeigen jeweils ein olefinisches Signal bei 5,67-5,40 bzw. 5,72-5,43 ppm. Die Integration entspricht jeweils genau einem Proton. Andere denkbare Lagen der Doppelbindung scheiden aus denselben Gründen aus, wie sie bereits für Verbindung 23 aus der Naphthalin-Reihe diskutiert worden sind. Beweisend für die Struktur 27 *aq* waren ferner die Protonen der Methylgruppe. Diese koppeln mit dem Proton in Allyl- und den beiden Protonen in Homoallylstellung. Daraus resultiert im ¹H-NMR-Spektrum wie schon gezeigt (s.S. 19) annähernd ein Quartett.

Um die Struktur von 27 *a* abzusichern, wurde abschließend

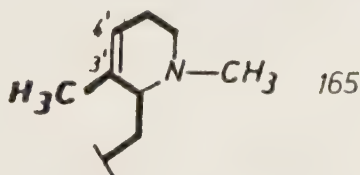
noch ein ^{13}C -NMR-Spektrum angefertigt. Analog zu den in der Naphthalin-Reihe diskutierten Möglichkeiten der Lage der Doppelbindung (s.S. 19), müßten Signale von vier quartären und sechs tertiären, sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatomen im Spektrum erscheinen. Dies war auch tatsächlich der Fall.

Für die Verschiebungen der beiden sp^2 -hybridisierten C-Atome 3' und 4' (s. Tabelle 7) in 27a standen mir Vergleichswerte zur Verfügung, die in unserem Arbeitskreis für 18 anhand von Modellsubstanz 165 berechnet worden waren.^{10) 65)}

Tabelle 7 :

C-Atome	berechnet (ppm)	gefunden für	gefunden für
		(ppm)	(ppm)
3'	134,6	134,6	135,2
4'	126,4	119,5	120,5

Modellsubstanz:



Zur Berechnung der restlichen, sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffatome verwendete ich 3-Ethyl-1-methyl-indol 166 als Modellsubstanz.¹¹⁾

Modellsubstanz:

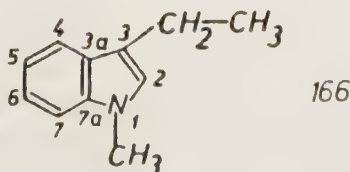


Tabelle 8 :

C-Atome	berechnet für (ppm)	gefunden für (ppm)	Aufspaltung
C-2	125,2	127,0	d
C-3	117,1	112,4	s
C-3a	127,7	128,4	s
C-4	118,3	118,7	d
C-5	121,3	121,0	d
C-6	118,9	118,3	d
C-7	108,9	108,8	d
C-7a	137,0	136,6	s
N-CH ₃	32,2	32,3	q

Die Werte der Modells substanz stimmen sehr gut mit den gefundenen überein.

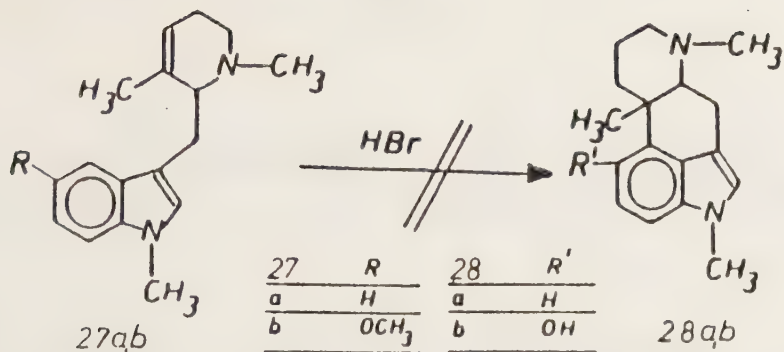
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß damit die Struktur des Reduktionsproduktes 27a eindeutig aufgeklärt worden ist.

2.4.2.3.1. Versuche zur Cyclisierung von 27a bzw. 27b

27ab wurden mit folgenden Cyclisierungsreagenzien unter verschiedenen Reaktionsbedingungen behandelt:

- 48% Bromwasserstoffsäure, zwei Tage bei 80°C bzw. 20 Std. bei 130°C;
- Bortrifluorid/Phosphorsäure, 20 Std. bei 110°C;
- 85% Phosphorsäure, 20 Std. bei 160°C;
- Trifluormethansulfonsäure, 20 Std. bei Raumtemperatur, 80°C und 160°C;

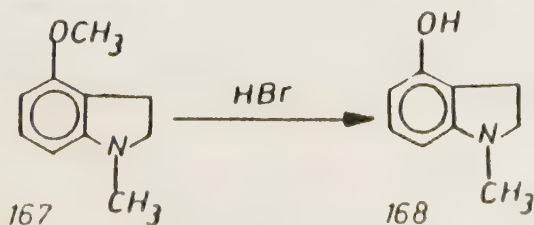
Bei jeder dieser angeführten Methoden trat jeweils Zersetzung der Ausgangsstoffe 27ab ein. Das entstandene Produktgemisch zeigte auf dem Dünnschichtchromatogramm eine Dragendorff-positive Zone. Der Versuch, mittels Dickschichtchromatographie einzelne Flecke zu isolieren, scheiterte an der Instabilität der isolierten Stoffe.



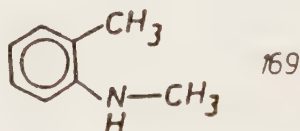
Für das Scheitern dieser Cyclisierung sind mehrere Ursachen möglich:

- a) Das Indol ist, wie schon erwähnt (s.S. 78), Säuren gegenüber instabil.¹⁰⁰⁾
- b) Nach Plieninger ist die 2- und 3-Stellung sehr leicht elektrophilen Substitutionen zugänglich, während die 4- und 6-Stellung leichter durch nucleophile Agenzien substituiert wird. Damit wird es auch verständlich, daß die 4-Stellung im Indol für Ringschlüsse ähnlich denen nach Friedel-Crafts ungeeignet ist.¹¹²⁾
- c) In 27_{ab} ist die 2-Stellung unsubstituiert; sie ist jedoch gut elektrophil substituierbar. Diese Tatsache kann zu Nebenreaktionen, wie z.B. Dimerisierungen, Anlaß geben.¹¹³⁾

Eine Möglichkeit zur Überwindung dieser Schwierigkeiten besteht in der Umwandlung des Indols in das 2,3-Dihydro-Derivat (Indolin). Indoline weisen, im Gegensatz zu Indolen, die erforderliche Säurestabilität auf. So läßt sich z.B. die Methoxygruppe in 1-Methyl-4-methoxy-indolin durch Rückflußkochen in Bromwasserstoffsäure zur Hydroxylgruppe spalten:¹¹⁴⁾

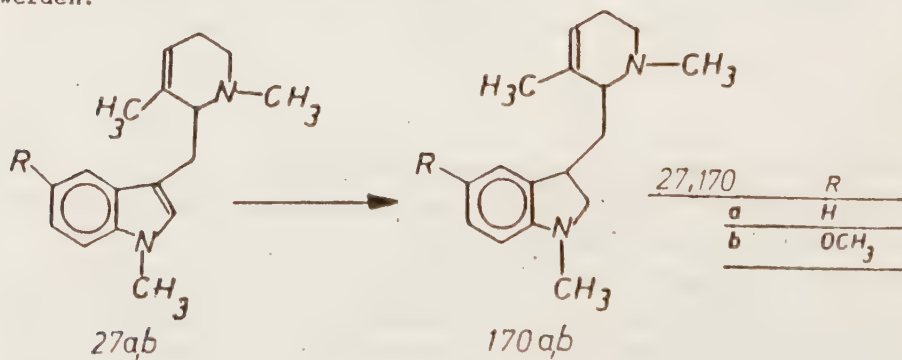


Es besteht also im chemischen Verhalten keine Analogie mehr zum Indol; vielmehr ist das Indolin mit N-Methyl-o-toluidin 169 vergleichbar.¹¹⁵⁾

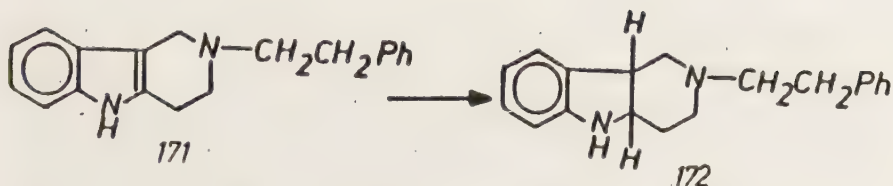


2.4.2.4. Reduktion von 27a bzw. 27b mit Natriumcyanborhydrid zu den entsprechenden Indolinen 170a bzw. 170b

Die Reduktion von 27a,b zu 170a,b ist, der Literatur zu Folge, am besten mit Natriumcyanborhydrid zu erreichen. Dieses Reduktionsmittel empfahl sich für meine Zwecke deshalb besonders, weil zwar Enamine, nicht aber Olefine hydriert werden.¹¹⁶⁾



Mit der schließlich verwendeten Arbeitsvorschrift hatte bereits Berger folgende Reduktion erfolgreich durchgeführt:¹¹⁷⁾



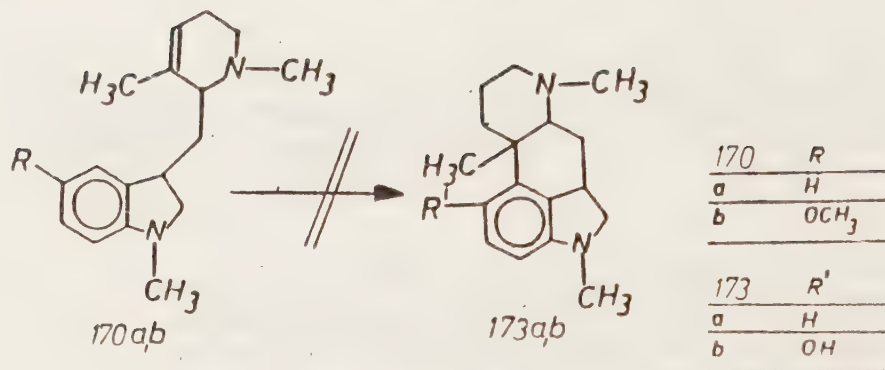
Durch die Reduktion zum Indolin (in einer Ausbeute von 90-95%) sind in 170 qb jetzt zwei Asymmetriezentren vorhanden. Somit sind, ähnlich wie bei dem schon erwähnten Indan-Derivat (s.S. 5), zwei Diastereomerenpaare zu erwarten.¹⁰⁾

Diese Vermutung bestätigte sich auch im ^1H -NMR-Spektrum, da die N-CH_3 -Gruppe am Tetrahydropyridinring in zwei Singulets aufspaltet. Auf dem Dünnschichtchromatogramm waren jedoch wegen des zu geringen R_f -Wertunterschiedes keine zwei Flecke erkennbar.

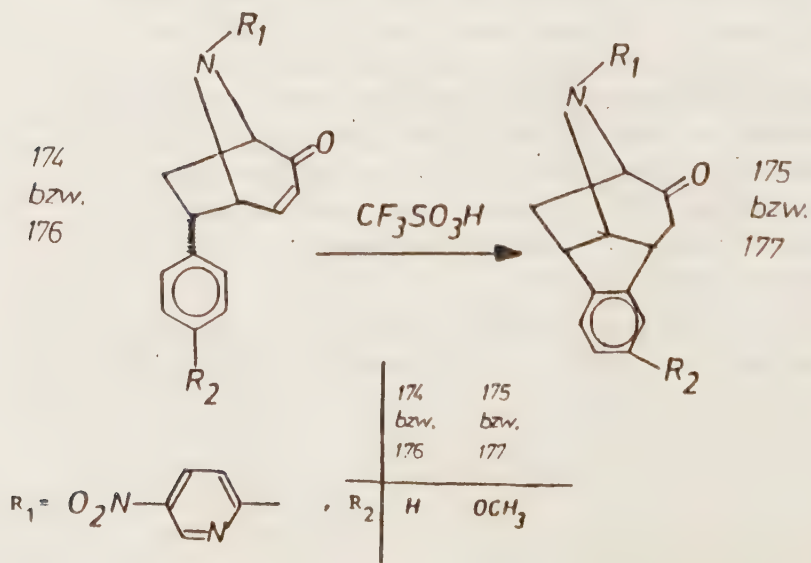
Im ^1H -NMR-Spektrum blieben im Vergleich zu 27qb die olefinischen Signale unverändert, d.h. die Doppelbindung blieb, wie erwartet, durch die Natriumcyanborhydridreduktion völlig unbeeinflusst. Auch das Signal der Protonen der CH_3 -Gruppe an der Doppelbindung zeigte annähernd ein Quartett (s.S. 19).

2.4.2.5. Cyclisierungsversuche von 170 a und 170 b

Das Indan-Derivat 18 konnte von Bauer durch 20-stündiges Rückflußkochen in Bromwasserstoffsäure zu 19 cyclisiert werden.¹⁰⁾ Deshalb versuchte ich, mit 170qb unter denselben Bedingungen den Ringschluß zu 173qb zu erreichen. Es war aber wiederum in beiden Fällen keine Bildung von 173qb zu beobachten. Auf dem Dünnschichtchromatogramm war nur ein unübersehbares Produktgemisch zu erkennen, aus dem auch durch Dickschichtchromatographie keine definierte Verbindung zu isolieren war.



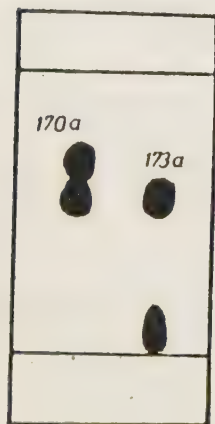
Auch Versuche mit Bortrifluorid/Phosphorsäure und Phosphorsäure 85% brachten keinen Erfolg. Dieses Ergebnis konnte nur so gedeutet werden, daß der gegenüber 18 im Indolin zusätzlich vorhandene Stickstoff den Ringschluß verhindert. Dieser wird bei den angewandten, stark sauren Bedingungen protoniert und desaktiviert somit den Aromaten für einen elektrophilen Angriff. Andererseits müßte diese Desaktivierung bei 170 *b* durch die Methoxygruppe zumindest kompensiert werden. Trotzdem war die Cyclisierung auch bei 170 *b* nicht durchführbar. Als Möglichkeit zu 173 *aq* zu gelangen, blieb schließlich noch die Verwendung einer "Supersäure". Hierbei entschied ich mich für Trifluormethansulfonsäure. Dennis gelang damit folgender, interessanter Ringschluß: ¹¹⁸⁾



Bei 174 erfolgte in nahezu quantitativer Ausbeute der Ringschluß zu 175. Bei 176 konnte nur ein geringer Teil cyclisiert werden, da die Methoxygruppe in dem stark sauren Medium der "Supersäure" praktisch vollständig protoniert vorliegt. Dadurch wird der Aromat desaktiviert und ein elektrophiler Angriff erschwert.

2.4.2.5.1. Cyclisierung von 170a mit Trifluormethansulfonsäure

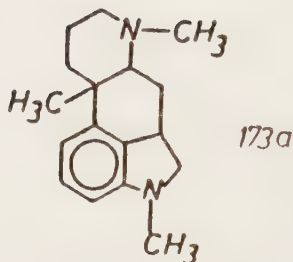
Nun wurden 170a und 170b mit Trifluormethansulfonsäure 24 Std. auf 160°C erhitzt. Für die sauerstoffhaltige Verbindung 170b ergab sich bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung wieder nur ein unübersehbares Produktgemisch. Dies steht in Einklang mit der Beobachtung, daß die protonierte Methoxygruppe den Aromaten für einen elektrophilen Angriff desaktiviert. Im Gegensatz hierzu zeigte 170a bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung ein Verhalten, das schon bei dem Indan-Derivat 18 während der Cyclisierung zu 19 beobachtet worden war. Es waren zwei Hauptprodukte, I und II, entstanden: zum einen eine Substanz, die nach DC in dem betreffenden Fließmittel nahezu an der Startlinie verblieb und zum anderen eine Substanz, die nur einen wenig geringeren Rf-Wert als die Ausgangssubstanz 170a besaß.



I

II

Beide Produkte, I und II, wurden mittels Dickschichtchromatographie isoliert. Bei dem in einer Ausbeute von 36% isolierten Produkt I war anzunehmen, daß es sich um eine Verbindung mit der Struktur wie in 173a oder um nicht umgesetzten Ausgangsstoff 170a oder möglicherweise um ein Gemisch aus Ausgangsstoff und neuer Substanz 173a handeln würde.

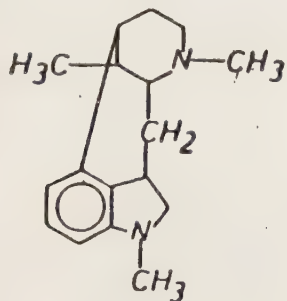


Nach der Isolierung von Produkt I brachte die ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchung folgende Ergebnisse:

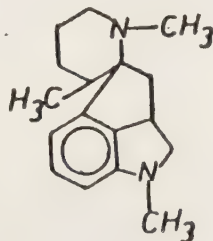
- Das Signal für das olefinische Proton ist verschwunden.
- Das Signal der CH₃-Gruppe ist nach höherem Feld verschoben (von 1,60 ppm auf 1,10 ppm) und erscheint als scharfes Singulett. Sie kann somit nur an einem quartären Kohlenstoffatom sitzen. In 170a erschien sie durch Allyl- und Homoallylkopplung als Quartett.
- Das Verhältnis der aliphatischen zu den aromatischen Protonen beträgt 6,94; dies stimmt sehr gut mit dem theoretischen Wert von 7,00 überein. Bei 170a beträgt dieses Verhältnis 4,75.
- Das Signal der N-CH₃-Gruppe am Indolinring erscheint als scharfes Singulett bei 2,72 ppm, da jetzt, nach erfolgtem Ringschluß, kein Diastereomerengemisch mehr vorliegt.

Aus diesen Befunden ergibt sich, daß eine Struktur wie in 173a vorliegen muß.

Auch ein theoretisch denkbarer Ringschluß zu einem Fünf- oder Siebenring, 178 und 179, ist auszuschließen, da sonst in in beiden Fällen das Signal der Methylgruppe nicht als scharfes Singulett, sondern als Dublett erscheinen müßte.



178



179

Zur endgültigen Absicherung der Struktur wurde ein ^{13}C -NMR-Spektrum aufgenommen. Wie erwartet ergaben im off-resonance-Spektrum nur noch drei aromatische Kohlenstoffatome ein Dublett. Die restlichen drei bildeten ein Singulett und sind somit quartär.

Anhand folgender Modellschubstanz 180 wurden die zu erwartenden chemischen Verschiebungen berechnet.⁶⁵⁾

Modellschubstanz:

(Die Bezifferung bezieht sich auf Verbindung 173a)

Grundwert: C = 128,5 ppm

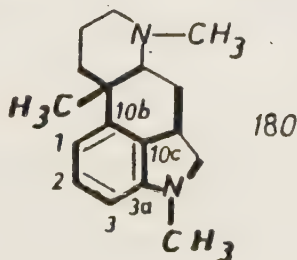


Tabelle 9 :

C-Atome	berechnet (ppm)	gefunden (ppm)	Aufspaltung
1 (C-1)	113,2	113,9	d
2 (C-2)	126,1	127,6	d
3 (C-3)	109,6	104,3	d
4 (C-3a)	149,9	140,0	s
5 (C-10c)	125,1	131,3	s
6 (C-10b)	150,8	152,9	s

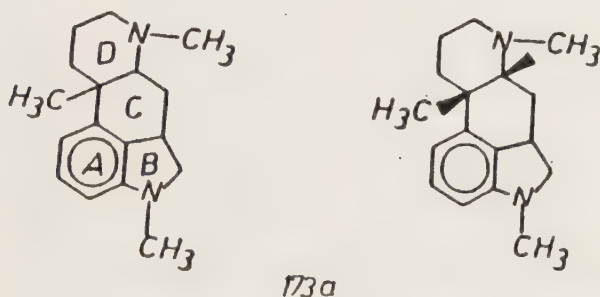
Ebenfalls beweisend für die Richtigkeit der Struktur 173a ist, daß das neu entstandene quartäre Kohlenstoffatom im off-resonance-Spektrum bei 38,4 ppm verbleibt. Im ^{13}C -NMR-Spektrum des Borhydridreduktionsproduktes 152a war es als olefinisches quartäres Kohlenstoffatom bei 135,2 ppm erschienen.

Nachdem nun das Produkt I eindeutig als 173a nachgewiesen worden war, mußte noch Produkt II untersucht werden. Dieses wurde dickschichtchromatographisch abgetrennt. Im hiervon angefertigten ^1H -NMR-Spektrum ließen sich keinerlei Signale zuordnen. Die entstandene Verbindung ist offenbar so instabil, daß sie sich sofort nach ihrer Isolierung wieder zersetzt. Interessant ist hierbei, daß eine derartige Beobachtung auch beim Ringschluß des Indan-Derivats 18 zu 19 gemacht worden war. Entsprechend meiner Cyclisierungsvorstufe 170a enthält 18 zwei Asymmetriezentren, d.h. es könnte sich bei 170a sowohl um ein racemisches Gemisch aus den R/R- und S/S- bzw. aus den R/S- und S/R-Konfigurationen handeln, als auch um jeweils nur eine R/R- oder S/S- bzw. R/S- oder S/R-Konfiguration. Es existieren also maximal zwei Diastereomeren- bzw. Enantiomerenpaare, wobei jedoch nur eines von beiden zu 173a cyclisiert werden konnte. Bei den anderen trat, wie oben beschrieben, Zersetzung ein. 170a und 18 zeigten also analoges Cyclisierungsverhalten.

Aus den bisherigen Ergebnissen muß geschlossen werden, daß nur dann eine intramolekulare Cyclisierung eintreten kann,

wenn die beiden "richtig" konfigurierten chiralen C-Atome in einem Molekül zusammentreffen. Die Klärung dieses Problems muß jedoch weiteren Arbeiten vorbehalten bleiben.

Bei meiner Synthese von *173a* wurde im Vergleich mit dem Grundgerüst der Lysergsäure *31* der Ring C neu aufgebaut. Die Gesamtausbeute an *173a* beträgt (berechnet ausgehend vom Alkohol *152a*) 18,2%.



Eine eindeutige Aussage konnte über die sterische Verknüpfung der Ringe C und D gemacht werden. Diese Zuordnung wurde, wie beschrieben (s.o.), mit der chemischen Verschiebung der angulären Methylgruppe vorgenommen.

$$173a: \delta = 33,7 \text{ ppm}$$

Hieraus läßt sich eindeutig auf eine cis-Verknüpfung der Ringe C und D im Cyclisierungsprodukt *173a* schließen.

2.5. Pharmakologische Testung

26a , 26b , 116 und 119b wurden (als Hydrochloride) einer pharmakologischen Testung unterzogen. Dabei wurde zunächst bei allen Substanzen eine -vereinfachte- Verhaltensbeobachtung nach Irwin¹²⁰⁾ vorgenommen. Anschließend wurde die Prüfung auf Beeinflussung der Spontanmotilität durchgeführt um eine Quantifizierung der zentralnervösen Wirkungen, die im Verhaltenstest nach Irwin zu erkennen waren, zu erlangen. Da die Wirkung aller Substanzen im Irwin-Test qualitativ gleichartig war, wurde nur die Beeinflussung der Spontanmotilität durch die Substanz 26a untersucht. Um einen Hinweis auf die analgetische Wirkung zu bekommen, wurden die Substanzen auf ihre Fähigkeiten getestet, die durch Essigsäure induzierten Streckbewegungen von Mäusen ("writhing-Test" ¹²³⁾¹²⁵⁾) zu hemmen. Anschließend wurde überprüft, ob die im "writhing-Test" gezeigte Wirkung durch Naloxon antagonisierbar war.

2.5.1. Ergebnisse

2.5.1.1. Verhaltensbeobachtung nach Irwin¹²⁰⁾

Tabelle 10 zeigt die Symptome zentralnervöser Wirkungen, die nach i.p.-Applikation der Prüfsubstanzen beobachtet wurden.

Tabelle 10 : Verhaltensbeobachtung nach Irwin (100 mg/kg KG)

Substanz	26a	26b	116	119b
Motilitätssteigerung	-	(+)	-	-
Straub-Schwanz	++	(+)	+	+
Krämpfe (ton.-klon.)	++	(+)	+	+
Tremor	+	-	-	-
Reizbarkeit	+	+	+	+
Ataxie	++	+	(+)	+
Akinesie	+	+	(+)	+
Ptoxis	-	-	-	-
Katalepsie	-	-	-	-
Haffner-Test ¹²⁶⁾	+	(+)	(+)	-

++ stark vorhanden

+ vorhanden

(+) schwach vorhanden

- kein Effekt

Alle Verbindungen wirken qualitativ gleich, der Wirkungseintritt erfolgt bereits nach 2-3 Minuten.

Bei einer Dosierung von 300 mg/kg KG zeigten die Tiere zunächst leichte Tremor und stark ausgeprägtes Straub-Schwanz-Phänomen. Der Tod trat bei allen Tieren innerhalb von 4-6 Minuten unter ton.-klon. Krämpfen und Dyspnoe ein. Diese Symptome, sowie die übrigen, die aus Tabelle 10 hervorgehen, sind Zeichen einer zentralen Erregung, wie sie auch Pethidin (150 und 50 mg/kg KG) zeigt.

Die Substanzen 26a und 116 erwiesen sich als am stärksten wirksam. Auch bei einer Dosierung von 100 mg/kg KG verendeten die Tiere unter den oben erwähnten Symptomen. Die Überlebenszeit erhöht sich auf 10-15 Minuten.

2.5.1.2. Beeinflussung der Spontanmotilität

Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefaßt.

Tabelle 11 : Motilität im RBM 3, Dämpfungsstufe 2

n = Anzahl der Tiere

Substanz	n	Dosis mg/kg	Wirkungsquotienten nach min.			
			30'	60'	90'	120'
26a	24	1,560	0,94	0,77	0,68	0,66
	24	3,125	0,72	0,78	0,77	0,77
	18	6,25	0,29	0,29	0,34	0,45
	24	12,5	0,20	0,04	0,08	0,16

Wegen der qualitativen Gleichartigkeit der Wirkung wurde nur die Substanz 26a untersucht: 26a zeigte im Bereich von 50 mg/kg KG eine deutliche Dämpfung der Spontanmotilität. Diese Abnahme der Spontanmotilität ist jedoch kein Ausdruck einer zentralnervösen Dämpfung. Die Tiere verharreten zwar auf der Stelle (Akinesie), was sich in einer Erniedrigung der Wirkungsquotienten äußert, machten dabei jedoch einen sehr wachen, gespannten Eindruck, was sich in einer heftigen Reaktion auf akustische Reize ausdrückte (s. Tabelle 10 , Reizbarkeit).

Die Zunahme der Wirkungsquotienten mit abnehmender Dosierung macht deutlich, daß die Substanz 26a im analgetisch interessanten Bereich nur noch schwache zentralnervöse Nebenwirkungen zeigt.

2.5.1.3. Essigsäure-(writhing)-Test

Eine hervorragende Wirkung gegenüber den Essigsäure-induzierten Streckbewegungen von Mäusen zeigte Verbindung 26a . Die Verbindungen 26b und 116 , kernsubstituierte Derivate von 26a , zeigten noch eine gute, wenn auch signifikant schwächere Wirkung als 26a . Das n-Alkenyl-Derivat 119b ist nur noch schwach wirksam (s. Tabelle 12) .

Tabelle 12 : ED₅₀-Werte writhing-Test

(mg/kg KG, s.c., p 0,05 für alle Werte u.
relative Wirksamkeiten)

Verbindung	ED ₅₀ mit Vertrauensgrenzen	relat. Wirksamkeit
26a	1,31 (0,65 - 2,64)	0,4
26b	5,31 (1,57 - 18,30)	1,8
116	4,50 (2,23 - 9,10)	1,5
119b	25,00 (12,50 - 50,00)	8,3
Pethidin·HCl	3,00 (1,90 - 4,70)	1
Morphin·HCl	0,45 (0,25 - 0,81)	0,15

2.5.1.3.1. Prüfung auf Naloxon-antagonistische Wirkung im "writhing-Test"

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse im "writhing-Test" nach Naloxonvorbehandlung der Tiere.

Tabelle 13 : Hemmwirkung im "writhing-Test" und deren Ver-
änderung nach Naloxon vorbehandlung

Verbindung	Dosis mg/kg	% Hemmwirkung $\pm$ S.E.M. Ohne Naloxon mit Naloxon		Veränderung in%
26a	12,50	96,8 $\pm$ 3,3	97,5 $\pm$ 2,5	+ 0,7
	6,25	92,9 $\pm$ 5,2	91,3 $\pm$ 4,5	- 1,7
26b	25,00	95,1 $\pm$ 2,7	82,0 $\pm$ 4,1	- 13,8
	12,50	68,8 $\pm$ 3,1	47,0 $\pm$ 4,8	- 31,7
116	12,50	81,1 $\pm$ 6,1	75,6 $\pm$ 5,6	- 6,8
	6,25	63,2 $\pm$ 11,1	46,7 $\pm$ 8,1	- 26,1
Pethidin·HCl	10,00	90,5 $\pm$ 5,3	0	-100,0
	5,00	58,0 $\pm$ 10,1	17,2 $\pm$ 5,8	- 70,3

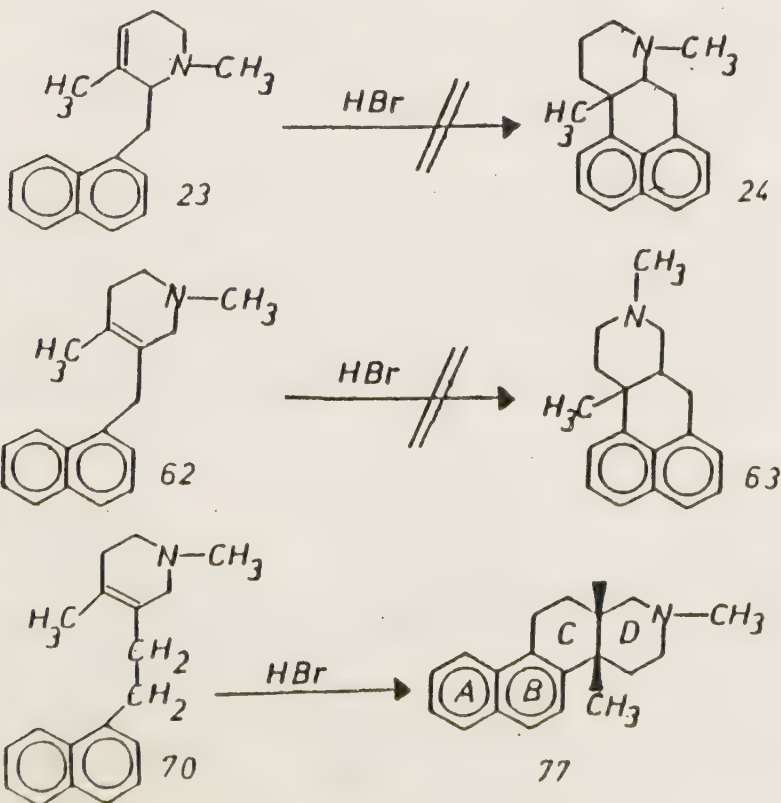
Die Ergebnisse im "writhing-Test" wurden durch Naloxonvorbehandlung bei der Verbindung 26 a deutlich nicht beeinflusst. Die Wertepaare für die Verbindungen 26 b und 116 unterscheiden sich nicht signifikant.

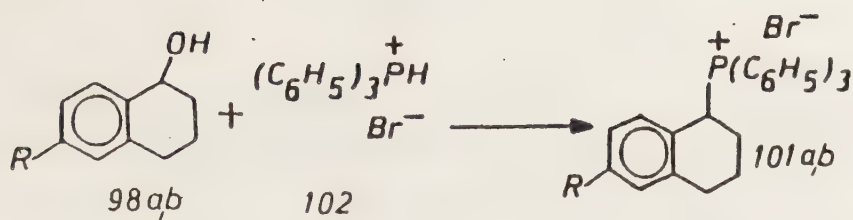
3. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese der Tetrahydropyridin-Derivate 23, 62, 70, 25a, 25b und 134 und ihre Cyclisierung durch intramolekulare Aromatenalkylierung zu tetracyclischen Ringsystemen untersucht. Im einzelnen wurden folgende Ergebnisse erhalten:

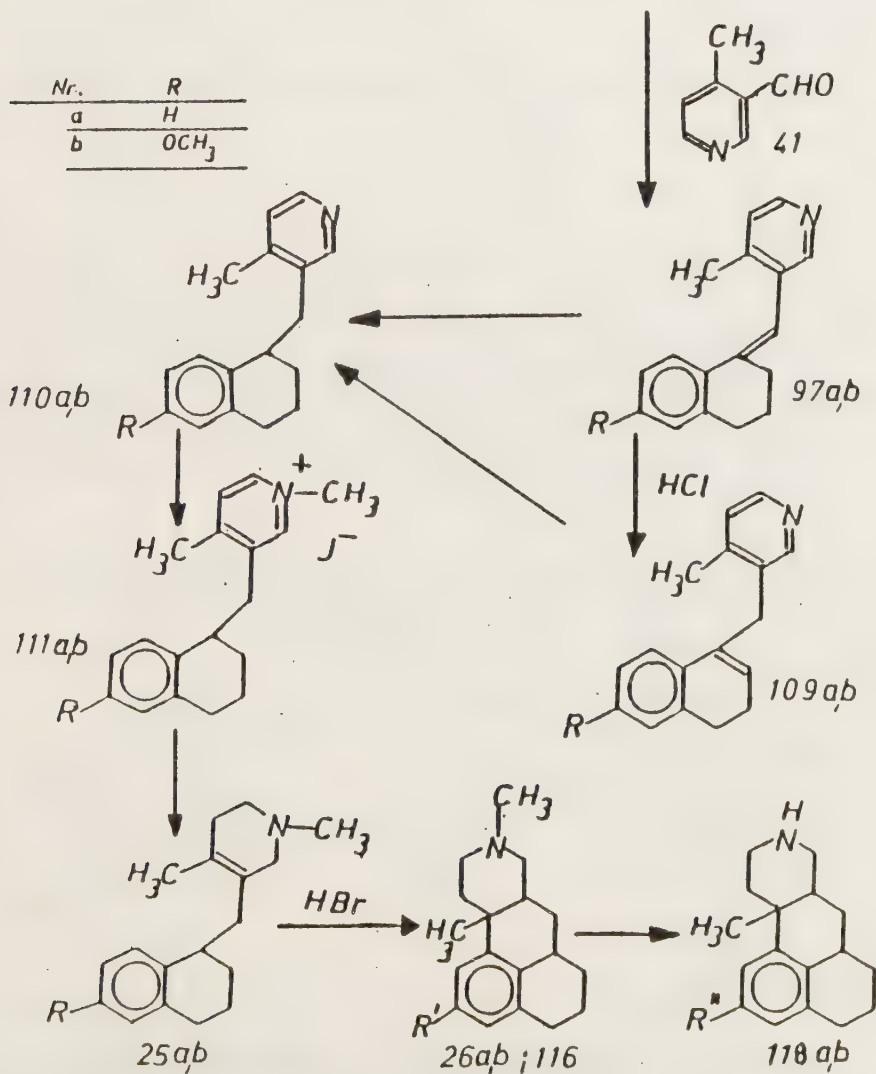
I. Naphthalin-Reihe

Die über Organometallreaktionen erhältlichen Naphthyl-tetrahydropyridine 23 und 62 reagieren nicht zu den tetracyclischen Produkten 24 bzw. 63. Ebenso cyclisiert die zu 62 homologe Vorstufe 70 nicht in die peri-, wohl aber in die ortho-Position des kondensierten Aromaten unter stereospezifischer Bildung von cis-77.



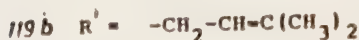
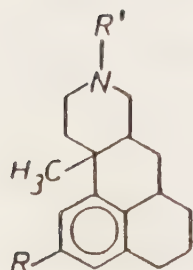


Nr.	R
a	H
b	OCH ₃



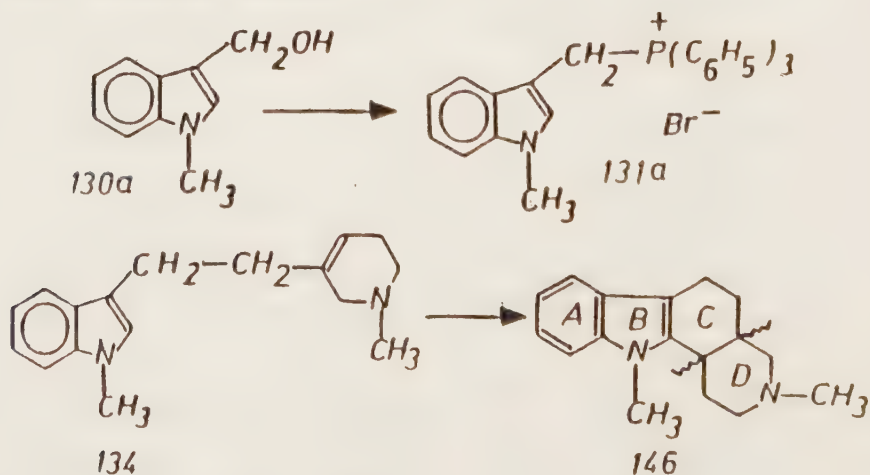
26	R'
a	H
b	OH
116	OCH ₃

118	R''
	H
	OCH ₃



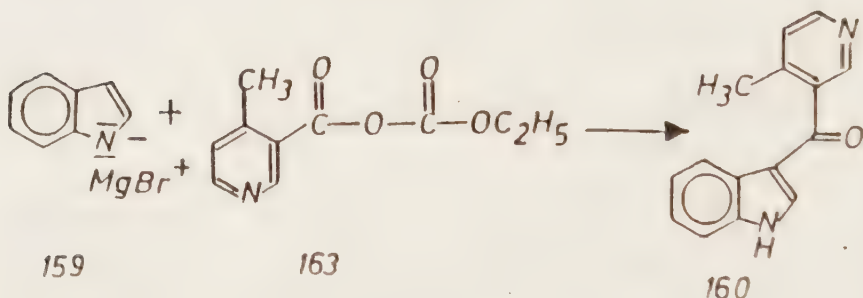
III. Indol-Reihe

Die Herstellung von Wittig-Reagenzien aus Carbinolen und Triphenylphosphoniumbromid wurde erstmals auf einen heterocyclischen Alkohol wie 130a angewandt. Ausgehend von 131a und Pyridin-3-aldehyd konnte 134 aufgebaut werden, das sich mit Protonensäuren jedoch nicht cyclisieren ließ. Durch Polonovski-Reaktion von 134 konnte das Cyclisierungsprodukt 146 erhalten werden. Die sterische Verknüpfung der Ringe C und D konnte nicht aufgeklärt werden.



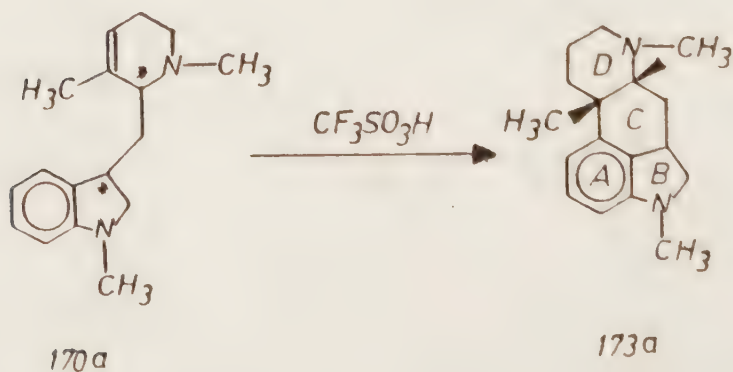
Zum Aufbau von 152ab wurde die lithiumorganische Verbindung von 34 mit den Aldehyden 129a bzw. 129b zu den Alkoholen 152ab verknüpft. Diese waren ebenso wie die entsprechenden Methylether 157ab direkt zu den Methylenverbindungen 154ab hydrogenolyseierbar. Damit war erstmals die Hydrogenolyse von Pyridyl-2-carbinol-Derivaten gelungen.

Das zu 152a N-stellungsisomere Keton 160 konnte aus 159 und dem gemischten Anhydrid 163 erhalten werden.



Die Cyclisierung von 27qb zu 28qb war nicht durchführbar. Dagegen konnte 27qb zu den diastereomeren Indolin-Derivaten 170qb reduziert und ausschließlich 170a mit Trifluormethansulfonsäure stereoselektiv zum cis-konfigurierten Ergolin-Gerüst 173a cyclisiert werden.

Die mit einer Gesamtausbeute von 18,2% (bez. auf 152a) verlaufende Synthese von 173a eröffnet eine neue Strategie zur Gewinnung von Lysergsäure-verwandten Wirkstoffen.



4. Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät nach Tottoli (Firma Büchi) ermittelt und sind nicht korrigiert.

IR-Spektren

Die IR-Spektren wurden als KBr-Pressling oder als Dünnschicht zwischen NaCl-Platten mit dem Gerät Beckmann Acculab 6 aufgenommen.

¹H-NMR-Spektren

Die Spektren wurden mit den Geräten Varian T-60 (60 MHz) Varian EW 360 A (60 MHz) und Bruker (360 MHz) aufgenommen.

Die angegebenen Zahlenwerte beziehen sich auf die δ -Skala mit Tetramethylsilan als innerem Standard ($\delta = 0,00$).

Die chemischen Verschiebungen (δ) werden in ppm, die Kopplungskonstanten (J) in Hz angegeben.

Als Lösungsmittel wurde, soweit nicht anders angegeben, Deuteriochloroform verwendet.

¹³C-NMR-Spektren

Die Spektren wurden mit dem Gerät Bruker-Spektroskop WP-80

bei einer Anregungsfrequenz von 20 MHz aufgenommen.

Innerer Standard war TMS ($\delta = 0,00$)

Massenspektren

Die Spektren wurden mit dem Varian CH 7-Gerät bei 70 eV und 100 mA aufgenommen.

CHN-Analysen

CHN-Rapid, Fa. Heraeus, Hanau.

UV-Spektren

Die Spektren wurden mit dem Gerät Perkin-Elmer UV/VIS-Spektrophotometer 5515 aufgenommen.

Folgende Bedingungen: Methanolische Lösungen; bei mehreren Maxima ist das mit der stärksten Absorption unterstrichen.

Polarimetrie

Ermittlung des Drehungswinkels α mit dem Polarimeter Perkin-Elmer 241 beim Licht der Na-D-Linie (589 nm).

Dünnschichtchromatographie

Verwendet wurden DC-Microkarten SI F (Kieselgel mit Fluoreszenzindikator 254 nm; Schichtdicke 0,2 mm; Format 5 x 10 cm) der Firma Riedel de Haen.

Die Detektion erfolgte durch Betrachten unter UV 254 nm und 360 nm.

N-basische Substanzen wurden mit Dragendorffs Reagenz besprüht.

Die verwendeten Fließmittel sind in Tabelle 14 zusammengefaßt.

Anmerkung: Angegebene Rf-Werte sind nur als Richtwerte zu verstehen, da sich v. a. bei ammoniakhaltigen Fließmitteln der Rf-Wert bereits nach einmaligem Öffnen der Chromatographierkammer verändern kann.

Präparative Dickschichtchromatographie

Es wurden PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (20 x 20 cm; Schichtdicke 2 mm) der Firma Merck verwendet.
Die verwendeten Fließmittel und Substanzmengen sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

Säulenchromatographie

Als Träger wurde Kieselgel 100 (0,063 - 0,200 mm Korngröße), Fa. Merck verwendet.
Die Fließmittel sind bei den einzelnen Substanzen angegeben.

Säule

Länge: 40 cm
Durchmesser: 1,8 cm
Träger: 37 g
aufgetragene
Substanzmenge: bis 600 mg

Chromatotron

Harrison Research, Model 7924T

Gaschromatographie

Gerät: Intersmat IGC 120 FL
Säule: 10% SE 30 PAW 80/100 1,5 m

Ausbeuten

Die Ausbeuteangaben beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf die einmal umkristallisierte bzw. destillierte Substanz.

Tabelle 14

Fließmittel Nr.	Komponenten und mengenmäßige Zusammensetzung	
1	CHCl_3	
2	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$	19,5/0,5
3	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$	19/1
4	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$	18/2
5	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$	17/3/0,1
6	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_3$	19/1/0,1
7	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_3$	18/2/0,2
8	$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_3$	17/3/0,3
9	n-Hexan	

3-Cyano-4-methyl-pyridin 40

Herstellung nach Lit. 16

Ausbeute: 72,1-88,6% (Lit.: 87%), farblose Kristalle

Kp_{0,2}: 62°C (Lit.: Kp₃=79-82°C)

DC: Rf=0,65 (Fl. 3)

4-Methyl-3-pyridincarbaldehyd 41

Herstellung nach Lit. 9

Ausbeute: 49,8-57,8% (Lit.: 53%), leicht gelbliches Öl

Kp₁₆: 101-104°C (Lit.: Kp₁₂=97-99°C)

DC: Rf=0,39 (Fl. 1)

Gaschromatographie: Da der Aldehyd 41 jeweils mit einer variablen Menge Ausgangsstoff 40 verunreinigt war, wurde das oxidationsempfindliche Rohprodukt sofort nach der Herstellung gaschromatographisch untersucht.

Aldehyd 41 t_R =8,56 Min.

Nitril 40 t_R =7,66 Min.

(Detektor und Injektor: 140°C, Ofen: 110°C)

Hieraus ergibt sich, daß der Aldehyd 41 je nach untersuchtem Ansatz mit 3-33% Ausgangsstoff 40 verunreinigt ist.

Der Aldehyd 41 muß wegen seiner Oxidationsempfindlichkeit sofort nach seiner Herstellung weiterverarbeitet werden.

4-Methyl-3-pyridincarbonsäure 42

15 g (127 mmol) 3-Cyano-4-methyl-pyridin werden mit 160 ml H₂SO₄ 75% 8 Stunden unter Rühren auf 140°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird zuerst vorsichtig mit 200 ml Wasser verdünnt und danach mit 2N-NaOH auf pH=7 (Indikatorpapier) eingestellt.

Aus dieser Mischung wird das Wasser i.Vak. bis zur Trockne abdestilliert. Der braun-weiße Rückstand wird danach unter leichtem Erwärmen mit dreimal 200 ml Ethanol extrahiert. Die vereinigten ethanologischen Extrakte werden danach bis auf ein Restvolumen von etwa 100 ml eingeeengt. Aus dieser Lösung kristallisiert das Produkt über Nacht im Kühlschrank aus.

Ausbeute: 14,5 g (83,2%) (Lit.¹⁷⁾ : 77,7%), farblose, platten-
 DC: Rf=0,42 (Fl. 5) förmige Kristalle
 Fp: 216-218°C (aus Ethanol) (Lit.¹⁷⁾ : 215-216°C)

IR-Spektrum: 2000 cm^{-1} Diese beiden Banden sind typisch für
 2400 cm^{-1} die Aminosäure-Struktur von

¹H-NMR-Spektrum:

Mit 3-(Trimethylsilyl)-propionsäure-d₆-Na-Salz als Standard;
 Lösungsmittel: NaOD in D₂O

$\delta(\text{ppm}) = 8,73$ (s, 1 H, α -Pyridinproton H-2)
 $8,37$ (d, 1 H, J = 5 Hz, α -Pyridinproton H-6)
 $7,17$ (d, 1 H, J = 5 Hz, β -Pyridinproton H-5)
 $2,53$ (s, 3 H, CH₃)

2-Brom-3-methylpyridin 34

Herstellung nach Lit. 15,127

Ausbeute: 83,5-90,7% (Lit.: 86-92%), farbloses Öl

Kp₂₀: 90-94°C (Lit.: Kp₁₃=74-75°C)

4-Methyl-nicotinsäureethylester 91

Herstellung nach Lit. 16

Ausbeute: 47,2-50,1% (Lit.: 48,0%), leicht gelbliches Öl

$n_D^{26} = 1,5012$

Kp_{0,8}: 72-74°C (Lit.: Kp_{0,3}=60-62°C)

DC: Rf=0,63 (Fl. 3)

4-Methyl-3-(hydroxymethyl)-pyridin 92

In einem 500 ml-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Innenthermometer werden 25 g (0,152 Mol) 4-Methyl-nicotinsäure-ethylester in 125 ml absolutem Ether und 125 ml THF gelöst. 3 g (0,08 Mol) LiAlH_4 gibt man unter Rühren portionsweise so zu, daß die Temperatur nicht über 40°C steigt. Nach gesamtter Zugabe erhitzt man eine halbe Stunde unter Rückfluß und versetzt tropfenweise mit 10 ml Wasser. Vom ausgefallenen $\text{Al}(\text{OH})_3$ wird abfiltriert. Der Niederschlag wird mit 50 ml THF gewaschen und zweimal mit je 200 ml THF ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden bis zur Trockne eingeeengt, der Rückstand in 200 ml Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung nach Waschen mit gesättigter Kochsalzlösung über K_2CO_3 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wird das verbleibende gelbe Öl einer Destillation unterworfen.

Ausbeute: 12,6 g (67,2%) (Lit. 16 : 80,0%), leicht gelbliches Öl

das nach kurzem Stehen
erstarrt

$\text{Kp}_{1,0}$: 114°C

Fp: $42-45^\circ\text{C}$ (Lit. 16 : $44-46^\circ\text{C}$)

DC: Rf=0,43 (Fl. 4)

4-Methyl-3-(chlormethyl)-pyridinhydrochlorid 94

Herstellung nach Lit. 54

Ausbeute: 1,7 g (89,5%) (Lit.: 94,5%), farblose, feine

Fp: $172-174^\circ\text{C}$ (Lit.: 175°C)

Kristalle

Anmerkung:

In der Vorschrift nach Lit. 54 wird das Hydrochlorid von 4-Methyl-3-(hydroxymethyl)-pyridin 92 verwendet, das zuvor durch Einleiten von HCl in eine etherische Lösung von 92 hergestellt werden muß.

4-Methyl-diethyl 3-pyridylmethylphosphonat 95

In einem 250 ml-Dreihalskolben werden 8,29 g (60 mmol) Phosphorigsäurediethylester in 20 ml absolutem Benzol gelöst. Hierzu gibt man portionsweise 1,26 g (55 mmol) Natrium unter Rühren und bei Raumtemperatur. Diese Mischung wird nun solange gerührt, bis sich das Natrium ganz aufgelöst hat. Danach wird auf 80°C erwärmt und durch einen Pulvertrichter 4,88 g (27,4 mmol) des Hydrochlorids 94 dazugegeben. Die dadurch entstandene Suspension wird mit 60 ml absolutem Dimethylformamid verdünnt. Anschließend wird 12 Stunden bei 80°C unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in 200 ml Benzol aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren der organischen Phase verbleibt als Rückstand ein gelbes Öl.

Ausbeute: Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch, da sich das Produkt bei Destillation zersetzt.

Rohausbeute: 5,86 g (87,6%) (bezogen auf eingesetztes Hydrochlorid 94)

Fließmittel: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (180/20)

Auftragmenge: 600 mg

Ausbeute: 450 mg (65,7%) (bezogen auf eingesetztes Hydrochlorid 94)

gelbes Öl

$n_D^{22} = 1,4938$

DC: $R_f = 0,60$ (Fl: 4)

IR-Spektrum: 1020 cm^{-1} (P-O-Alkyl)
 1240 cm^{-1} (P=O)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum:

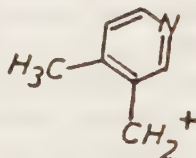
δ (ppm) = 8,64-8,30 (m, 2 H, α -Pyridinprotonen)
 7,13 (d, 1 H, $J = 5 \text{ Hz}$, β -Pyridinproton)
 4,38-3,83 (m, 4 H, $-\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$)

3,15	(d, 2 H, J = 22 Hz, -CH ₂ -)
2,44	(s (leicht aufgespalten), 3 H, -CH ₃)
1,27	(t, 6 H, -PO(OCH ₂ CH ₃) ₂)

Massenspektrum: C₁₁H₁₉NPO₃Cl (als Hydrochlorid) MG: 279,7
MG: 244,3 (ohne Chlorid)

M⁺ = 244

106 =



CHN-Analyse: Hydrochlorid, farblose Kristalle

Fp: 141°C (aus Ethanol/Ether)

C₁₁H₁₉NPO₃Cl MG: 279,71

ber.: C: 47,24 H: 6,85 N: 5,01

gef.: C: 47,28 H: 6,73 N: 5,06

3-Hydroxymethyl-1-methyl-indol 130 a

Herstellung nach Lit. 89

Rohproduktausbeute nahezu quantitativ, 95-98%.

Das Produkt war dünnschichtchromatographisch und ¹H-NMR-spektroskopisch sauber. Es wurde sofort weiterverarbeitet, da bei

Lagerung Zersetzung des Öls eintritt.

Literaturausbeute: 100%

Fp: 30°C

Indolaldehyde 128 a und 128 b

Herstellung nach Lit. 84

Indol-3-aldehyd 128 a

Ausbeute: 92,1-98,3% (Lit. 97%)

Fp: 192-194°C (Lit. Fp=196-197°C)

DC: Rf=0,32 (Fl. 3)

5-Methoxy-indol-3-aldehyd 128b

Ausbeute: 97,2%

Fp: 179-182°C (Lit. Fp=186°C)

DC: Rf=0,32 (Fl. 3)

Allgemeine Vorschrift: N-Methyl-indolaldehyde 129a und 129b

173 mmol 128a bzw. 128b werden zu einer Lösung von 47,7 g NaOH in 750 ml Wasser gegeben. Hierzu tropft man bei Raumtemperatur und Rühren während 1 Stunde 125 g (1 Mol) Dimethylsulfat. Danach wird der Ansatz noch weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

1-Methyl-indol-3-aldehyd 129aAusbeute: 82% (Lit.⁸⁷⁾ 85,8%)Fp: 67-69°C (Lit.⁸⁷ Fp=69-70°C)

DC: Rf=0,61 (Fl. 3)

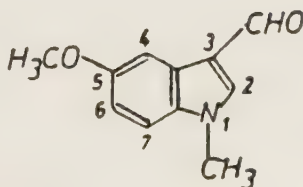
5-Methoxy-1-methyl-indol-3-aldehyd 129b

Ausbeute: 93,8%

Fp: 131-133°C

DC: Rf=0,61 (Fl. 3)

IR-Spektrum: 1645 cm⁻¹ (-CHO) (niedriger Wert, Normalbereich:
1765-1645 cm⁻¹)

Massenspektrum: C₁₁H₁₁NO₂ MG: 189,2M⁺ = 189174 (M⁺-15, CH₃)¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 9,97 (s, 1 H, -CHO)
 7,82 (d, 1 H, J = 2 Hz, H-4)
 7,69 (s, 1 H, H-2)
 7,26 (d, J = 9 Hz, 1 H, H-7)
 6,95 (dd, J = 9/2 Hz, 1 H, H-6)
 3,90 (s, 3 H, -OCH₃)
 3,80 (s, 3 H, N-CH₃)

Aufgenommen in d₆-DMSO

δ (ppm) = 9,97 (s, 1 H, -CHO)
 8,23 (s, 1 H, H-2)
 7,70 (d, 1 H, J = 2 Hz, H-4)
 7,52 (d, 1 H, J = 9 Hz, H-7)
 7,00 (dd, 1 H, J = 9 Hz, H-6)
 Bei 4,10 und 4,13 2s, 6 H, entsprechen der
 -OCH₃ und der N-CH₃-Gruppe

CHN-Analyse: C₁₁H₁₁NO₂ MG: 189,22
 Fp: 131-133°C (aus Ethanol), gelbe Kristalle
 ber.: C: 69,82 H: 5,86 N: 7,40
 gef.: C: 69,83 H: 5,89 N: 7,46

Allgemeine Vorschrift: 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthol 98a
bzw. 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthol 98b

Zu 0,17 Mol α -Tetralon 96a bzw. 6-Methoxy- α -Tetralon 96b
 in 240 ml Methanol wird unter Rückfluß und Rühren
 während 1 Stunde eine Lösung von 6,43 g (0,17 Mol) Natrium-
 borhydrid in 50%-igem Methanol getropft (heftige Reaktion,
 Erwärmung!). Danach läßt man 4 Stunden rühren. Nach Ab-
 destillieren des Methanol i. Vak. wird der Rückstand in 160 ml

Wasser aufgenommen und dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Nach Trocknen der Etherauszüge über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel i.Vak. verdampft und der ölige Rückstand destilliert.

1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthol 98a

Ausbeute: 24,7-25,1 g (98,4-100%) (Lit.¹²⁹⁾: 95%); zähes
 $\text{Kp}_{0,15}$: 85-87°C (Lit.¹²⁹⁾ $\text{Kp}_{2,0}$: 107°C) farbloses Öl.

6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthol 98b

Ausbeute: 28,8-30,2 g (94,9-99,6%) (Lit.¹²⁸⁾ 97%); zähes,
 farbloses Öl.

$\text{Kp}_{0,15}$: 124°C (Lit.¹²⁸⁾ $\text{Kp}_{1,0}$: 109°C)

Herstellung von 1-Chlortetralin 99

Zu 24,4 g (0,165 Mol) α -Tetralol in 400 ml trockenem CHCl_3 werden in einem Eisbad unter Rühren während 30 Minuten 20,6 ml Thionylchlorid zugetropft und danach die Reaktionsmischung 1 Stunde auf 60°C unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und der Rückstand in 200 ml CHCl_3 aufgenommen. Die organische Phase wird danach mit zweimal 100 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Anschließend wird die CHCl_3 -Phase über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. abdestilliert.

Ausbeute: 22,4 g (81,6%); klares, farbloses Öl

Kp_{16} : 115°C (Lit.¹²⁹⁾ $\text{Kp}_{2,0}$: 98-100°C)

2-[Hydroxy-(1-naphthyl)-methyl]-3-methyl-pyridin 44

In einem Glove-Bag werden unter N_2 -Begasung 56 ml BuLi (0,09 Mol) einer 1,6 molaren Butyllithiumlösung in einen Dreihalskolben gefüllt. Der Kolben wird mit drei Glasstopfen verschlossen und aus dem Glove-Bag herausgenommen. Danach wird er auf einem Magnetrührer mit einer Aceton/Trockeneis-Mischung auf $-70^\circ C$ abgekühlt. Man tauscht die Stopfen gegen einen N_2 -Begasungsaufsatz, ein $CaCl_2$ -Rohr und einen Tropftrichter aus. Danach werden unter N_2 -Begasung 13,8 g (0,08 Mol) 2-Brom-3-methyl-pyridin langsam, in 120 ml absolutem Ether gelöst, zugetropft. Es bildet sich sofort eine intensiv rote Lösung. Zu dieser tropft man während 30 Minuten eine Lösung von 12,5 g (0,08 Mol) 1-Naphthaldehyd in 150 ml absolutem Dimethoxyethan. Hierbei muß die Temperatur ständig bei $-70^\circ C$ gehalten werden. Nach Beendigung der Zugabe läßt man die Reaktionsmischung unter Rühren wähen 2 Stunden auf Raumtemperatur kommen. Zur Aufarbeitung wird unter Eiskühlung ein Überschuß an 2N-HCl (120 ml) hinzugefügt. Aus der entstandenen Mischung wird der größte Teil der organischen Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Zur Entfernung der Neutralstoffe wird mehrmals mit Ether ausgeschüttelt. Anschließend wird mit 2N-NaOH alkalisiert und dreimal mit je 200 ml $CHCl_3$ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. entfernt.

Ausbeute: 15,6 g (78,3%)

farblose Kristalle

Fp: $153^\circ C$ (aus Ethanol)

DC: Rf=0,63 (Fl. 1)

IR-Spektrum: 3375 cm^{-1} (-OH)

Massenspektrum: $C_{17}H_{15}NO$ MG: 249,3

$M^+ = 249$

232 ($M^+ - 17$, OH)

^1H -NMR-Spektrum: (d_6 -DMSO/ CDCl_3 =1:1)

δ (ppm) = 8,70-8,25	(m, 2 H, α -Pyridinproton und aromatisches Proton H-8)
8,10-7,00	(m, 8 H, β - und γ -Pyridinproton und 6 aromatische Protonen)
6,58	(d, 1 H, J = 5 Hz, $-\text{CH}-\text{OH}$, wird nach D_2O -Austausch zu s)
6,03	(d, 1 H, J = 5 Hz, $-\text{OH}$, durch D_2O austauschbar)
2,03	(s, 3 H, CH_3)

CHN-Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$	MG: 249,31		
ber.: C: 81,90	H: 6,06	N: 5,62	
gef.: C: 82,08	H: 6,05	N: 5,63	

1-Methyl-3-[hydroxy-(3-methyl-pyridin-2-yl)-methyl]-indol 152a

In einem Glove-Bag werden unter N_2 -Begasung 56 ml BuLi (0,09 Mol) einer 1,6 molaren Butyllithiumlösung in einen Dreihalskolben gefüllt. Der Kolben wird mit drei Glasstopfen verschlossen und aus dem Glove-Bag herausgenommen. Danach wird er auf einem Magnetrührer mit einer Aceton/Trockeneis-Mischung auf -70°C abgekühlt. Man tauscht die Stopfen gegen einen N_2 -Begasungsaufsatz, ein CaCl_2 -Rohr und einen Tropftrichter aus. Danach werden unter N_2 -Begasung 13,8 g (0,08 Mol) 2-Brom-3-methyl-pyridin langsam in 120 ml absolutem Ether gelöst zugetropft. Es bildet sich sofort eine intensiv rote Lösung. Zu dieser tropft man während 30 Minuten eine Lösung von 12,7 g (0,08 Mol) 1-Methyl-indol-3-aldehyd in 200 ml absolutem THF. Hierbei muß die Temperatur ständig bei -70°C gehalten werden. Nach Beendigung der Zugabe läßt man die Reaktionsmischung unter Rühren während 2 Stunden auf Raumtemperatur kommen. Nun werden zur Hydrolyse 200 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung dazugegeben.

Hierbei fällt das Produkt als gelber Feststoff aus. Dieser wird nach Stehen des Ansatzes über Nacht im Kühlschrank abfiltriert, dreimal mit je 100 ml destilliertem Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.*

Ausbeute: 15,4 g (76,2%)
farblose Kristalle

Fp: 162°C (aus Ethanol)

DC: Rf=0,63 (Fl. 3)

IR-Spektrum: 3360 cm^{-1} (-OH)

Massenspektrum: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ MG: 252,3
 $\text{M}^+ = 252$
235 ($\text{M}^+ - 17$, OH)

^1H -NMR-Spektrum: (d_6 -DMSO)

$\delta(\text{ppm}) = 8,57$	(dd, 1 H, $J = 5/2\text{ Hz}$, α -Pyr.proton)
7,78-6,80	(m, 6 H, β - und γ -Pyridinproton und 4 aromatische Protonen)
6,17	(d, 1 H, $J = 5\text{ Hz}$, $-\text{CH}-\text{OH}$, wird nach D_2O -Austausch zu s)
5,70	(d, 1 H, $J = 5\text{ Hz}$, $-\text{OH}$, durch D_2O austauschbar)
3,70	(s, 3 H, $\text{N}-\text{CH}_3$)
2,17	(s, 3 H, CH_3)

CHN-Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ MG: 252,31

ber.:	C: 76,17	H: 6,39	N: 11,10
gef.:	C: 76,14	H: 6,43	N: 11,03

1-Methyl-5-methoxy-3-[hydroxy-(3-methyl-pyridin-2-yl)-methyl]-
-indol 152 b

In einem Glove-Bag werden unter N_2 -Begasung 56 ml BuLi (0,09 Mol) einer 1,6 molaren Butyllithiumlösung in einen Dreihalskolben gefüllt. Der Kolben wird mit drei Glasstopfen verschlossen und aus dem Glove-Bag herausgenommen. Danach wird er auf einem Magnetührer mit einer Aceton/Trockeneis-Mischung auf $-70^\circ C$ abgekühlt. Man tauscht die Stopfen gegen einen N_2 -Begasungsaufsatz, ein $CaCl_2$ -Rohr und einen Tropftrichter aus. Danach werden unter N_2 -Begasung 13,8 g (0,08 Mol) 2-Brom-3-methyl-pyridin langsam in 120 ml absolutem Ether gelöst zugetropft. Es bildet sich sofort eine intensiv rote Lösung. Zu dieser tropft man während 30 Minuten eine Lösung von 15,1 g (0,08 Mol) 5-Methoxy-1-methyl-indol-3-aldehyd in 600 ml absolutem Dimethoxyethan. Hierbei muß die Temperatur ständig bei $-70^\circ C$ gehalten werden. Nach Beendigung der Zugabe läßt man die Reaktionsmischung unter Rühren während 2 Stunden auf Raumtemperatur kommen. Nun werden zur Hydrolyse 200 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung dazugegeben. Aus der entstandenen Mischung wird das Dimethoxyethan i.Vak. nahezu quantitativ abdestilliert und der Rückstand dreimal mit je 200 ml $CHCl_3$ extrahiert. Nach zweimaligem Waschen der $CHCl_3$ -Phase mit gesättigter Kochsalzlösung wird diese über K_2CO_3 getrocknet und i.Vak. einrotiert.*

Ausbeute:

Rohausbeute: 19,0 g (84,0%)

Das entstandene gelbe Öl wurde säulenchromatographisch

Fließmittel: $CHCl_3/CH_3OH$ (190/10) gereinigt.

Auftragemenge: 500 mg

Ausbeute: 350 mg gelbes Öl (58,8%)

DC: $R_f=0,65$ (Fl. 3)

IR-Spektrum: 3360 cm^{-1} (-OH)

Massenspektrum: $C_{17}H_{18}N_2O_2$ MG: 282,4

$M^+ = 282$

265 ($M^+ - 17$, OH)

1H -NMR-Spektrum: (d_6 -DMSO)

δ (ppm) = 8,53	(dd, 1 H, $J = 5/2$ Hz, α -Pyr.proton)
8,90-6,65	(m, 6 H, β - und γ -Pyridinproton und 4 aromatische Protonen)
6,14	(d, 1 H, $J = 5$ Hz, $-CH-OH$, wird nach D_2O -Austausch zu s)
5,70	(d, 1 H, $J = 5$ Hz, $-OH$, durch D_2O austauschbar)
3,70	(s, 6 H, $-OCH_3$ und $N-CH_3$)
2,18	(s, 3 H, $-CH_3$)

CHN-Analyse: Methiodid, gelbe Kristalle

Fp: 194-196°C (aus Ethanol/Ether)

$C_{18}H_{21}N_2O_2I$ MG: 424,28

ber.: C: 50,96 H: 4,99 N: 6,60

gef.: C: 50,77 H: 5,01 N: 6,52

* Wegen Instabilität gegenüber Säuren wurde bei 152qb
auf sauer-basisch Ausschütteln verzichtet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Methylether 55,157ab

In einem 500ml-Zweihalskolben gibt man zu 113 mmol des entsprechenden Alkohols 44, 152ab und 24,2 g (171 mmol = 10,6 ml) Methyliodid in 250 ml wasserfreiem THF unter N_2 und Rühren bei -50°C schnell 3,65 g (152 mmol) Natriumhydrid. Diese Mischung läßt man danach langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktion setzt zwischen -10°C und 0°C unter starker Wasserstoffentwicklung ein. (Es ist ein guter Rückflußkühler

erforderlich, damit kein Methyljodid mitgerissen wird.) Zur Hydrolyse gibt man langsam 20 ml Wasser zu, dampft das THF i.Vak. weitgehend ab und verdünnt den Rückstand mit 200 ml Methylenchlorid. Danach wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend i.Vak. abgedampft.

1-[Methoxy-(3-methyl-pyridin-2-yl)-methyl]-naphthalin 55

Ausbeute: 22,6 g (76,1%)

grobe, farblose Kristalle

Fp: 79°C (aus Ethanol)

Kp_{0,04}: 135°C

DC: Rf=0,54 (Fl. 1)

IR-Spektrum: 1190 cm^{-1} ($-\text{OCH}_3$)

Massenspektrum: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$ MG: 263,3

$\text{M}^+ = 263$

232 ($\text{M}^+ - 31, \text{OCH}_3$)

^1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,92-6,90 (m, 8 H, β - und γ -Pyridinproton, 6 aromatische Protonen)

8,52 (dd, 1 H, $J = 5/2$ Hz, α -Pyr.proton)

8,47-8,14 (m, 1 H, aromatisches Proton H-8)

6,27 (s, 1 H, $-\text{CH}$, Methinproton)

3,50 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$)

2,24 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

CHN-Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$ MG: 263,34

ber.: C: 82,10 H: 6,51 N: 5,32

gef.: C: 81,99 H: 6,45 N: 5,25

1-Methyl-3-[methoxy-(3-methyl-pyridin-2-yl)-methyl]-indol 157a

Ausbeute: 22,3 g (74,1%)

rautenförmige, farblose Kristalle

Fp: 62°C (aus wenig Aceton)

DC: Rf=0,67 (Fl. 3)

IR-Spektrum: 1075 cm⁻¹ (-OCH₃)Massenspektrum: C₁₇H₁₈N₂O MG: 266,3M⁺ = 266235 (M⁺-31, OCH₃)¹H-NMR-Spektrum:

δ(ppm) = 8,62	(dd, 1 H, J = 5/2 Hz, α-Pyr.proton)
7,90-7,60	(m, 1 H, aromatisches Proton)
7,57-7,07	(m, 3 H, aromatische Protonen)
7,00	(s, 1 H, H-2 am Indol)
5,93	(s, 1 H, CH-OCH ₃)
3,67	(s, 3 H, -OCH ₃)
3,47	(s, 3 H, N-CH ₃)
2,30	(s, 3 H, -CH ₃)

CHN-Analyse:

1. C₁₇H₁₈N₂O MG: 266,35

ber.: C: 76,66 H: 6,81 N: 10,52

gef.: C: 76,67 H: 6,76 N: 10,60

2. Methoiodid, gelbe Kristalle

Fp: 193°C (aus Ethanol)

C₁₈H₂₁N₂OI MG: 408,28

ber.: C: 52,95 H: 5,18 N: 6,86

gef.: C: 52,96 H: 5,11 N: 6,91

1-Methyl-5-methoxy-3-[methoxy-(3-methyl-pyridin-2-yl)-methyl]-
-indol 157b.

Ausbeute:

Rohausbeute: 32,3 g (96,3%)

Das gelbe Öl wurde dickschichtchromatographisch gereinigt

Fließmittel: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (180/20)

$R_f=0,50-0,65$

Auftragemenge: 500mg

Ausbeute: 310 mg (59,7%)

DC: $R_f=0,68$ (Fl. 3)

IR-Spektrum: 1110 cm^{-1} ($-\text{OCH}_3$)

Massenspektrum: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ MG: 296,4

$M^+ = 296$

265 ($M^+ - 31, \text{OCH}_3$)

$^1\text{H-NMR-Spektrum:}$

$\delta(\text{ppm}) = 8,63$	(dd, 1 H, $J = 5/2\text{ Hz}$, α -Pyr.proton)
7,60-6,77	(m, 6 H, β - und γ -Pyridinprotonen, 4 aromatische Protonen)
5,90	(s, 1 H, $\text{CH}-\text{OCH}_3$)
3,84	(s, 3 H, $-\text{OCH}_3$)
3,70	(s, 3 H, $-\text{OCH}_3$)
3,50	(s, 3 H, $\text{N}-\text{CH}_3$)
2,32	(s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

CHN-Analyse: Methiodid, gelbe Kristalle

Fp: $152-154^\circ\text{C}$ (aus Ethanol/Ether)

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{I}$ MG: 438,31

ber.:	C: 52,07	H: 5,29	N: 6,39
gef.:	C: 52,19	H: 5,35	N: 6,22

1-Naphthyl-3-(4-methylpyridyl)keton 65

In einem 1 Liter Dreihalskolben überschichtet man 6 g (0,250 Mol) trockene Mg-Späne mit 30 ml abs. Ether. Danach werden 51,8 g (0,250 Mol) 1-Brom-naphthalin in einer Mischung von 360 ml abs. Ether und 120 ml abs. Benzol gelöst. Man gibt ohne Rühren auf einmal etwa 1/10 dieser Halogenidlösung zu den mit Ether überschichteten Mg-Spänen. (Sollte die Reaktion nicht in Gang kommen, so kann sie durch Zugabe einiger Tropfen 1,2-Dibromethan "gestartet" werden. Dabei trübt sich die Lösung und beginnt zu sieden.) Danach wird die restliche Halogenidlösung unter leichtem Rühren während etwa 30 Minuten so zugetropft daß das Reaktionsgemisch nur schwach siedet. Bei größeren Ansätzen muß gegebenenfalls leicht gekühlt und die Zutropfzeit verlängert werden. Zu dieser rötlich gefärbten Lösung tropft man unter Eiskühlung innerhalb von 10 Minuten 21,0 g (0,18 Mol) 3-Cyano-4-methyl-pyridin gelöst in 80 ml absolutem Benzol. Dabei entsteht an der Eintropfstelle eine gelb-orange Fällung. Sollte diese bei weiterem Zutropfen nicht mehr auftreten, so ist das Grignard-Reagenz verbraucht (Gilman-Test* negativ) und man beendet die Nitrilzugabe. Den Ansatz läßt man nun bei Raumtemperatur 12 Stunden Rühren. Zur Aufarbeitung wird unter Eiskühlung mit 2N-HCl hydrolysiert, bis sich der Niederschlag aufgelöst hat. Die saure wäßrige Phase wird in einem Scheidetrichter abgetrennt und mehrmals mit Ether gewaschen. Danach wird mit 2N-NaOH alkalisiert und dreimal mit je 250 ml Ether extrahiert. Anschließend wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen.

Ausbeute: 30,5 g (68,5%) (bezogen auf das eingesetzte Nitril)
 farblose, grobe Kristalle

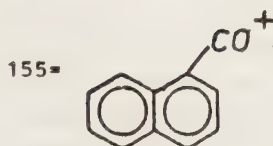
Fp: 93°C (aus Ethanol)

DC: Rf=0,35 (Fl. 1)

IR-Spektrum: 1650 cm^{-1} (C=O)

Massenspektrum: $C_{17}H_{13}NO$

MG: 247,3

 $M^+ = 247$  1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,85-8,50 (m, 3 H, 2 α -Pyridinprotonen und aromatisches Proton H-8)

8,20-7,14 (m, 7 H, β -Pyridinproton und 6 aromatische Protonen)

2,45 (s, 3 H, CH_3)

CHN-Analyse: $C_{17}H_{13}NO$

MG: 247,30

ber.: C: 82,57 H: 5,30 N: 5,66

gef.: C: 82,38 H: 5,32 N: 5,70

* Die Bildung des Grignard-Reagenzes kann mit dem Gilman-Test kontrolliert werden.⁴¹⁾

3-(1-Naphthylacetyl)-4-methyl-pyridin 72

Eine Lösung von 60 g (0,34 Mol) 1-Chlormethyl-naphthalin in 280 ml absolutem Ether wird langsam und unter gutem Rühren über eine Dauer von 2 Stunden zu einer rückflußsiedenden Mischung von 8,2 g (0,34 Mol) trocknen Mg-Spänen in 60 ml absolutem Ether getropft. Die resultierende gelb-grüne Lösung des Grignard-Reagenzes wird nach dem Abkühlen von einem weißen Feststoff, der sich am Boden des Kolbens abgesetzt hat, in einen trockenen Tropftrichter abdekantiert. Das Grignard-Reagenz wird nun unter Eiskühlung während 15 Minuten zu einer Lösung von 17,7 g (0,15 Mol) 3-Cyano-4-methyl-pyridin in 400 ml absolutem Ether getropft. Es bildet sich dabei

fortlaufend ein gelb-brauner Niederschlag. Sollte dieser bei weiterem Zutropfen nicht mehr auftreten, so ist das Grignard-Reagenz verbraucht (Gilman-Test⁺ negativ) und man beendet die Nitrilzugabe. Die entstandene Suspension wird noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 2N-HCl unter Eiskühlung hydrolysiert. Die saure wässrige Phase wird in einem Scheidetrichter abgetrennt und mehrmals mit Ether gewaschen. Danach wird mit 2N-NaOH alkalisiert und dreimal mit je 250 ml Ether extrahiert. Danach wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen.

Ausbeute: 3,53-5,45 g (9,0-13,9%) (bzg. auf eingesetztes
zähflüssiges, gelbes Öl Nitril)

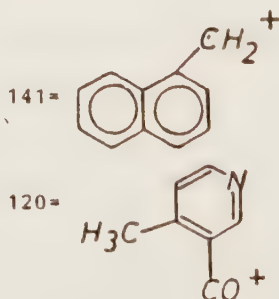
$$n_D^{20} = 1,413$$

KP_{0,06}: 174-176°C

DC: Rf=0,73 (Fl. 3)

IR-Spektrum: 1680 cm^{-1} (C=O)

Massenspektrum: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}$ MG: 261,3
 $M^+ = 261$



¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 9,14	(s, 1 H, α -Pyridinproton H-2)
8,53	(d, 1 H, J = 5 Hz, α -Pyridinproton H-6)
7,08	(d, 1 H, J = 5 Hz, β -Pyr.proton H-5)

8,10-7,20 (m, 7 H, aromatische Protonen)
 4,62 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-$)
 2,34 (s, 3 H, CH_3)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, farblose Kristalle

Fp: 223°C (aus Methanol)

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NOCl}$ MG: 297,79

ber.: C: 72,60 H: 5,41 N: 4,70

gef.: C: 72,66 H: 5,41 N: 4,66

* Die Bildung des Grignard-Reagenzes kann mit dem Gilman-Test kontrolliert werden. ⁽¹⁾

Allgemeine Vorschrift: Methylenverbindungen 154a bzw. 154b durch Hydrogenolyse von 152ab bzw. 157qb

5 g 5% Pd/C in 25 ml Ethanol werden in einer Parr-Apparatur 1 Stunde lang vorhydriert. Dann gibt man 5 g (18,8 mmol) 157a bzw. 5 g (16,9 mmol) 157b oder 5 g (19,8 mmol) 152a bzw. 5 g (17,7 mmol) 152b gelöst in 35 ml Ethanol dazu und hydriert bei einem Wasserstoffdruck von 4 bar und Raumtemperatur, bis zur Aufnahme der berechneten H_2 -Menge (ca. 20 Stunden). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird dieser mehrmals mit Ethanol ausgewaschen. Anschließend wird mit 2N-NaOH alkalisiert und der Ethanol i.Vak. weitgehend abdestilliert. Zum Rückstand werden 40 ml Wasser gegeben. Dann extrahiert man dreimal mit je 100 ml Ether, wäscht die organische Phase mit Wasser neutral und trocknet sie über Na_2SO_4 . Danach wird das organische Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert.

* und jeweils eine äquimolare Menge 2NHCl

1-Methyl-3-(3-methyl-pyridin-2-yl-methyl)-indol 154a

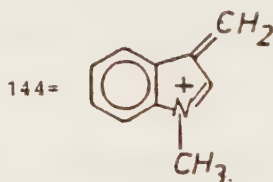
Ausbeute:

1. Bei der Hydrogenolyse des Alkohols 152a : 87,2%
2. Bei der Hydrogenolyse des Methylethers 157a : 84,9%

Fp: 101°C (aus Aceton)

grobe, farblose Kristalle

DC: Rf=0,73 (Fl. 3)

Massenspektrum: $C_{16}H_{16}N_2$ MG: 236,3 $M^+ = 236$  1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,50	(dd, 1 H, $J = 5/2$ Hz, α -Pyr.proton)
7,85-7,57	(m, 1 H, aromatisches Proton)
7,50-6,83	(m, 5 H, β - und γ -Pyridinproton und 3 aromatische Protonen)
6,65	(s, 1 H, H-2 am Indol)
4,30	(s, 2 H, $Ar-CH_2-Ar'$)
3,53	(s, 3 H, $N-CH_3$)
2,27	(s, 3 H, CH_3)

CHN-Analyse: $C_{16}H_{16}N_2$ MG: 236,32

ber.:	C: 81,32	H: 6,82	N: 11,85
gef.:	C: 81,40	H: 6,91	N: 11,79

als Methoiodid, leicht gelbliche Kristalle

Fp: 238°C (aus Ethanol)

 $C_{17}H_{19}N_2I$ MG: 378,26

ber.:	C: 53,98	H: 5,06	N: 7,41
gef.:	C: 53,94	H: 5,00	N: 7,41

1-Methyl-5-methoxy-3-(3-methyl-pyridin-2-yl-methyl)-indol 154bAusbeute:

Die Rohausbeute liegt sowohl bei der Hydrogenolyse mit dem Methylether 157b als auch dem Alkohol 152b um 95%. Die Reinigung erfolgte bei beiden säulenchromatographisch.

Auftragemenge: 500 mg

Fließmittel: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (190/10)

Ausbeute:

1. Bei der Hydrogenolyse des Alkohols 152b : 420 mg (79,8%)
2. Bei der Hydrogenolyse des Methylethers 157b : 360 mg (68,4%)

In beiden Fällen handelt es sich um ein gelb-braunes, zähes Öl.

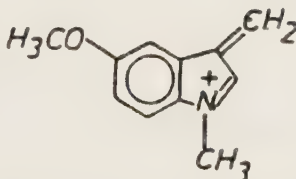
$$n_D^{20} = 1,6103$$

DC: Rf=0,75 (Fl. 3)

Massenspektrum: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ MG: 266,4

$$M^+ = 266$$

174=

 ^1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,40	(dd, 1 H, $J = 5/2$ Hz, α -Pyr.proton)
7,37-6,67	(m, 5 H, β - und γ -Pyridinproton und 3 aromatische Protonen)
6,58	(s, 1 H, H-2 am Indol)
4,20	(s, 2 H, Ar- CH_2 -Ar')
3,77	(s, 3 H, $-\text{OCH}_3$)
3,43	(s, 3 H, N- CH_3)
2,20	(s, 3 H, CH_3)

CHN-Analyse: Methiodid, gelbe Kristalle

Fp: 224°C (aus Ethanol)

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OI}$ MG: 408,28

ber.:	C: 52,95	H: 5,18	N: 6,86
gef.:	C: 53,02	H: 5,17	N: 6,88

1-Naphthyl 2-(3-methylpyridyl)keton 55

In eine auf 100°C erwärmte Lösung von 10 g, (40 mmol) Alkohol 44 in 150 g Eisessig, tropft man unter Rühren eine Lösung von 3,0 g Chromsäure in 4,0 g Wasser und 20,0 g Eisessig langsam hinzu. Die rote Farbe der Chromsäure verschwindet beim Eintropfen und es entsteht eine grüne Lösung. Diese wird eine Stunde auf 100°C gehalten und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur unter Eiskühlung mit 6N-Natronlauge stark alkalisch gemacht. Die entstandene Suspension schüttelt man dreimal mit je 150 ml Ether aus. Danach werden die vereinigten organischen Phasen zweimal mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel i.Vak. abgezogen.

Ausbeute: 7,1 g (71,7%)

grobe, farblose Kristalle

Fp: 109°C (aus Aceton)

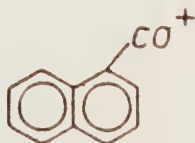
DC: Rf=0,53 (Fl. 1)

IR-Spektrum: 1660 cm^{-1} (C=O)

Massenspektrum: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}$ MG: 247,3

$\text{M}^+ = 247$

155=



¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,90-8,60	(m, 1 H, aromatisches Proton H-8)
8,48	(dd, 1 H, J= 5/2 Hz, α -Pyridinproton)
8,14-7,17	(m, 8 H, β - und γ -Pyridinproton und 6 aromatische Protonen)
2,50	(s, 3 H, CH ₃)

CHN-Analyse: C ₁₇ H ₁₃ NO	MG: 247,30
ber.: C: 82,57	H: 5,30 N: 5,66
gef.: C: 82,76	H: 5,36 N: 5,43

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Methylenverbindungen 57 ,
66 bzw. 75 durch Wolff-Kishner-Reduktion der Ketone
56 , 65 bzw. 72

Jeweils 0,1 Mol der Ketone 56 , 65 , 72 werden mit 16,0 g (0,4 Mol) fein gepulvertem NaOH, 20 ml 80% Hydrazinhydratlösung (0,33 Mol) und 200 ml Triethylenglykol 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird der Rückflußkühler durch einen absteigenden Kühler (Destillationsaufsatz) ersetzt, die Temperatur langsam auf 195-200°C (Innentemperatur) gesteigert und 4 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Es destilliert ein Gemisch von Hydrazin und Wasser über. Nach dem Abkühlen wird mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und mit 2N-HCl angesäuert. Die Entfernung der Neutralstoffe geschieht durch mehrmaliges Ausschütteln mit Ether. Anschließend wird die wäßrige Phase wieder mit 2N-NaOH alkalisiert und dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. eingedampft.

2-(1-Naphthylmethyl)-3-methyl-pyridin 57

Ausbeute: 18,5 g (79,3%)

grobe, farblose Kristalle

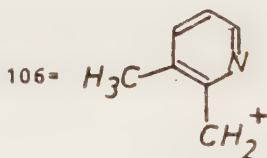
Fp: 80°C (aus Aceton)

Kp_{0,14}: 156-160°C

DC: Rf=0,42 (Fl. 1)

Massenspektrum: C₁₇H₁₅N

MG: 233,3

M⁺ = 233¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,50	(dd, 1 H, J = 5/2 Hz, α-Pyr.proton)
8,34-6,80	(m, 9 H, β- und γ-Pyridinproton und 7 aromatische Protonen)
4,64	(s, 2 H, -CH ₂ -)
2,18	(s, 3 H, CH ₃)

CHN-Analyse: C₁₇H₁₅N

MG: 233,32

ber.: C: 87,51 H: 6,48 N: 6,00

gef.: C: 87,41 H: 6,54 N: 6,00

3-(1-Naphthylmethyl)-4-methyl-pyridin 66

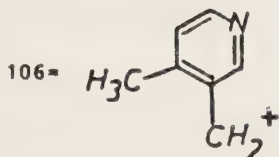
Ausbeute: 19,3 g (82,7%)

farblose Kristalle

Fp: 100°C (aus Ethanol)

DC: Rf=0,25 (Fl. 1)

Massenspektrum: $C_{17}H_{15}N$ MG: 233,3
 $M^+ = 233$



1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,48	(d, 1 H, $J = 5$ Hz, α -Pyr. proton H-6)
8,30	(s, 1 H, α -Pyridinproton H-2)
8,18-6,80	(m, 8 H, β -Pyridinproton und 7 aromatische Protonen)
4,34	(s, 2 H, $-CH_2-$)
2,18	(s, 3 H, CH_3)

CHN-Analyse: $C_{17}H_{15}N$ MG: 233,32
 ber.: C: 87,51 H: 6,48 N: 6,00
 gef.: C: 87,62 H: 6,33 N: 5,89

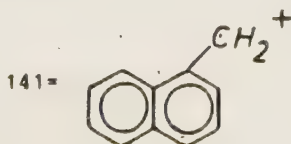
3-[2-(Naphthyl)ethyl]-4-methyl-pyridin 75

Ausbeute: 19,8 g (80,2%)
 farblose Kristalle

Fp: 76°C (aus Aceton)

DC: Rf=0,72 (Fl. 3)

Massenspektrum: $C_{18}H_{17}N$ MG: 247,3
 $M^+ = 247$



¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,60-6,85 (m, 10 H, 2α - und β -Pyridinproton
und 7 aromatische Protonen)

3,53-2,70 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-)

2,14 (s, 3 H, CH₃)

CHN-Analyse: C₁₈H₁₇N MG: 247,34

ber.: C: 87,41 H: 6,93 N: 5,66

gef.: C: 87,29 H: 7,12 N: 5,59

Allgemeine Vorschrift: Methiodide 61, 67, 76, 111a,b, 141, 164 a,b

Man löst 0,025 Mol des jeweiligen Ausgangsstoffes 57,66,
75, 110a, 140, 154a in wenig Aceton und fügt 0,05 Mol
Methyliodid hinzu. Die Lösung läßt man 24 Stunden im Dunkeln
stehen; man kann dann vom ausgefallenen Niederschlag absaugen,
der mit etwas Ether gewaschen wird. Zur weiteren Reinigung
kann aus Ethanol oder Ethanol/Ether umkristallisiert werden.

Die Ausgangsverbindungen 110b, 154b werden in Methyliodid
ohne Lösungsmittel 1 Stunde bei 50°C unter Rückfluß erhitzt.
Danach läßt man zur Vervollständigung der Reaktion im
Dunkeln stehen, was mehrere Tage beanspruchen kann. Die
ausgefallenen Methiodide werden abgesaugt und mit Ether
gewaschen.

1,3-Dimethyl-2-(1-naphthylmethyl)-pyridiniumiodid 61

Ausbeute: 88,6%

leicht gelbliche Kristalle

Fp: 248°C (aus Ethanol)

CHN-Analyse: C₁₈H₁₈N₁ MG: 375,26

ber.: C: 57,61 H: 4,84 N: 3,73

gef.: C: 57,67 H: 4,95 N: 3,76

1,4-Dimethyl-3-(1-naphthylmethyl)-pyridiniumiodid 67

Ausbeute: 92,1%

gelbe, nadelförmige Kristalle

Fp: 208°C (aus Ethanol)

CHN-Analyse:	$C_{18}H_{18}NI$	MG: 375,3	
ber.:	C: 57,61	H: 4,84	N: 3,73
gef.:	C: 57,60	H: 4,85	N: 3,89

1,4-Dimethyl-3-[2-(1-naphthyl)ethyl]-pyridiniumiodid 76

Ausbeute: 87,2%

gelbe, nadelförmige Kristalle

Fp: 193°C (aus Methanol)

CHN-Analyse:	$C_{19}H_{20}NI$	MG: 389,3	
ber.:	C: 58,74	H: 5,04	N: 3,68
gef.:	C: 58,62	H: 5,18	N: 3,60

1,4-Dimethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl-methyl)-pyridiniumiodid IIIa

Ausbeute: 97,2%

farblose Kristalle

Fp: 165°C (aus Ethanol)

CHN-Analyse:	$C_{18}H_{22}NI$	MG: 379,3	
ber.:	C: 57,00	H: 5,85	N: 3,69
gef.:	C: 57,04	H: 5,70	N: 3,75

1,4-Dimethyl-3-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl-
-methyl)-pyridiniumiodid 111 b

Ausbeute: 93,4%

farblose Kristalle

Fp: 167°C (aus Ethanol)

CHN-Analyse:	$C_{19}H_{24}NOI$	MG:	409,3
ber.:	C: 55,76	H: 5,91	N: 3,42
gef.:	C: 55,72	H: 5,86	N: 3,52

1-Methyl-3-[2-(1-methyl-3-indolyl)ethyl]-pyridiniumiodid 141

Ausbeute: 89,4%

gelbe, nadelförmige Kristalle

Fp: 149°C (aus Ethanol)

CHN-Analyse:	$C_{17}H_{19}N_2I$	MG:	378,3
ber.:	C: 53,98	H: 5,06	N: 7,41
gef.:	C: 54,15	H: 5,14	N: 7,41

1,3-Dimethyl-3-(1-methyl-indol-3-yl-methyl)-pyridiniumiodid 164 a

Ausbeute: 95,5%

leicht gelbliche Kristalle

Fp: 238°C (aus Ethanol)

CHN-Analyse:	$C_{17}H_{19}N_2I$	MG:	378,3
ber.:	C: 53,98	H: 5,06	N: 7,41
gef.:	C: 53,94	H: 5,00	N: 7,41

1,3-Dimethyl-3-(1-methyl-5-methoxy-indol-3-yl-methyl)-
pyridiniumiodid 164b

Ausbeute: 81,7%

gelbe Kristalle

Fp: 224°C (aus Ethanol)

CHN-Analyse: $C_{18}H_{21}N_2OI$	MG: 408,3		
ber.: C: 52,95	H: 5,18	N: 6,86	
gef.: C: 53,02	H: 5,17	N: 6,88	

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Tetrahydropyridine 23 , 62 ,
70 , 25a , 25b , 134 , 27a , 27b durch Natriumborhydrid-
reduktion von 61 , 67 , 76 , 111a , 111b , 121 , 164a
164b

Die Lösung von 8 mmol des entsprechenden Methiodids in 50 ml Ethanol und 50 ml 2N-NaOH tropft man unter Rühren und Eiskühlung langsam zu 0,76 g $NaBH_4$ in 10 ml 1N-NaOH. Nach beendeter Zugabe läßt man noch 2 Stunden bei Eiskühlung und anschließend bei Raumtemperatur rühren. 14 Stunden nach Beginn der Reaktion säuert man zur Zerstörung des überschüssigen Borhydrids mit 2N-HCl an (die Lösung schäumt dabei sehr stark). Der größte Teil des Ethanols wird i.Vak. abdestilliert. Danach alkalisiert man die saure Lösung mit 6N-NaOH und schüttelt dreimal mit je 100 ml $CHCl_3$ aus. Nach dem Trocknen der organischen Phase über K_2CO_3 verdampft man das Lösungsmittel i.Vak..

1,3-Dimethyl-2-(1-naphthylmethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin 23

Ausbeute: 1,55g (77,1%)

farblose Kristalle

Fp: 64°C (aus Aceton)

DC: Rf=0,72 (Fl. 6)

Massenspektrum: $C_{18}H_{21}N$ MG: 251,4

$M^+ = 251$

1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,30-7,20 (m, 7 H, aromatische Protonen)

5,67-5,40 (verbreitertes m, 1 H, olefinisches Proton)

3,45-1,80 (m, 5 H, aliphatische Protonen, darunter bei

a) 3,30, $-CH_2-$ als s;

b) 2,35, $N-CH_3$ als s;

1,53 (verbreitertes s, 3 H, CH_3)

CHN-Analyse: $C_{18}H_{21}N$ MG: 251,38

ber.: C: 86,00 H: 8,42 N: 5,57

gef.: C: 86,07 H: 8,33 N: 5,59

1,4-Dimethyl-3-(1-naphthylmethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin 62

Ausbeute: 1,65 g (82,0%)

gelbes, zähes Öl

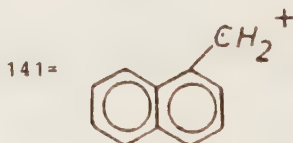
Kp_{0,17}: 148-152°C

$n_D^{20} = 1,6018$

DC: Rf=0,63 (Fl. 6)

Massenspektrum: $C_{18}H_{21}N$ MG: 251,4

$M^+ = 251$



¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) =	8,25-7,28	(m, 7 H, aromatische Protonen)
	3,80	(s, 2 H, -CH ₂ -)
	2,87-2,06	(m, 6 H, aliphatische Protonen, darunter bei 2,24, 3 H, N-CH ₃ als s)
	1,77	(s, 3 H, CH ₃)

CHN-Analyse:

1. Hydrochlorid, farblose Kristalle

Fp: 238°C (aus Ethanol)

C₁₈H₂₂NCl MG: 287,84

ber.: C: 75,11 H: 7,70 N: 4,87

gef.: C: 75,06 H: 7,73 N: 4,88

2. Pikrat, gelbe, fein kristalline Substanz

Fp: 181°C (aus Ethanol)

C₂₄H₂₄N₄O₇ MG: 480,48

ber.: C: 60,00 H: 5,03 N: 11,66

gef.: C: 60,07 H: 4,98 N: 11,46

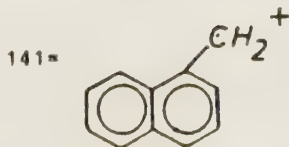
1,4-Dimethyl-3-[2-(1-naphthyl)ethyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin 70

Ausbeute: 1,7 g (80,1%)

farblose Kristalle

Fp: 89°C (aus Aceton)

DC: Rf=0,64 (Fl. 6)

Massenspektrum: C₁₉H₂₃N MG: 265,3M⁺ = 265

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,27-7,18 (m, 7 H, aromatische Protonen)
 3,33-1,90 (m, 10 H, aliphatische Protonen,
 darunter bei 2,30 N-CH₃ als s)
 1,57 (s, 3 H, CH₃)

CHN-Analyse: C₁₉H₂₃N MG: 265,34

ber.: C: 86,00 H: 8,74 N: 5,28

gef.: C: 85,96 H: 8,66 N: 5,38

1,4-Dimethyl-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl-methyl)-
-1,2,5,6-tetrahydropyridin 25a

Ausbeute: 1,8 g (88,2%)

zähes, gelbes Öl

Kp_{0,05}: 122°Cn_D²⁵ = 1,5496

DC: Rf=0,67 (Fl. 6)

Massenspektrum: C₁₈H₂₅N MG: 255,4M⁺ = 255¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,30-6,97 (m, 4 H, aromatische Protonen)
 3,28-1,47 (m, 15 H, aliphatische Protonen,
 darunter bei
 a) 2,34 N-CH₃ als s
 b) 1,60 -CH₃ als s)

CHN-Analyse: Methiodid, farblose Kristalle

Fp: 177°C (aus Ethanol)

C₁₉H₂₈NI MG: 397,34

ber.: C: 57,43 H: 7,10 N: 3,53

gef.: C: 57,25 H: 6,94 N: 3,50

1,4-Dimethyl-3-(6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl-
-methyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin 25b

Ausbeute: 1,95 g (85,5%)

zähes, gelbes Öl

Kp_{0,14}: 153°C

n_D²⁰ = 1,5562

DC: Rf = 0,64 (Fl. 6)

Massenspektrum: C₁₉H₂₇NO MG: 285,4

M⁺ = 285

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = AB-System der aromatischen Protonen H-7 und H-8

δ_A = 7,09, δ_B = 6,72, J_{AB} = 8 Hz

6,64 (breites s, aromatisches Proton H-5;
das Aufspaltungsmuster ist wegen der
Überlagerung eines Teils des Dubletts
für H-7 nicht zu erkennen)

3,76 (s, 3 H, -OCH₃)

3,28-1,46 (m, 15 H, aliphatische Protonen,
darunter bei

a) 2,35 N-CH₃ als s

b) 1,57 -CH₃ als s)

CHN-Analyse: Methiodid, leicht gelbliche Kristalle

Fp: 172°C (aus Ethanol)

C₂₀H₃₀NOI MG: 427,37

ber.: C: 56,21 H: 7,08 N: 3,28

gef.: C: 56,11 H: 7,12 N: 3,08

1-Methyl-3-[2-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-ethyl]-indol 134

Ausbeute: zähes, gelb-oranges Öl

Die Rohausbeuten lagen über 95%, da sowohl $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch, als auch dünnschichtchromatographisch nur geringfügige Verunreinigungen zu sehen sind, beläuft sich die Ausbeute an gewünschtem Olefin auf mindestens 85-90%.

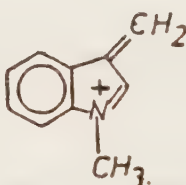
$n_D^{20} = 1,5831$

DC: Rf=0,54 (Fl. 6)

Massenspektrum: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2$

$M^+ = 254$

144=



MG: 254,4

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum:

$\delta(\text{ppm}) = 7,74-7,00$ (m, 4 H, aromatische Protonen)

6,85 (s, 1 H, aromatisches Proton H-2 am Indol)

5,70-5,43 (m, 1 H, olefinisches Proton)

3,70 (s, 3 H, N-CH_3 am Indol)

3,14-2,00 (m, 13 H, aliphatische Protonen, darunter bei 2,37 N-CH_3 als s)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, farblose Kristalle

Fp: 129-131°C (aus Ethanol/Ether)

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Cl}$

MG: 290,84

ber.: C: 70,21 H: 7,97 N: 9,63

gef.: C: 70,19 H: 8,04 N: 9,59

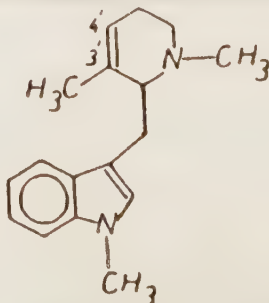
1-Methyl-3-(1,3-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-2-yl-methyl)-indol 27a

Ausbeute: 1,7 g (83,6%)

farblose Kristalle

Fp: 66°C (aus Aceton)

DC: Rf=0,66 (Fl. 6)

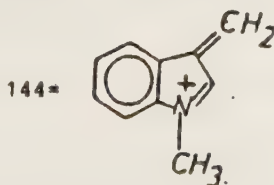


^{13}C -NMR-Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	berechnet	Zuordnung
1	136,64	s	137,0 ^x	7a
2	135,22	s	134,6	3'
3	128,43	s	127,7 ^x	3a
4	126,95	d	125,2 ^x	2
5	120,98	d	121,3 ^x	5
6	120,50	d	126,4	4'
7	118,65	d	118,3 ^x	4
8	118,26	d	118,9 ^x	6
9	112,44	s	117,1 ^x	3
10	108,78	d	108,9 ^x	7
11	65,25	d	-	2'
12	47,71	t	-	-
13	42,74	q	-	N-CH ₃ am N-1'
14	32,29	q	-	N-CH ₃ am N-1
15	26,29	t	-	-
16	23,08	t	-	-
17	21,60	q	-	3'-CH ₃

Massenspektrum: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2$

MG: 254,4

 $\text{M}^+ = 254$  ^1H -NMR-Spektrum:

- δ (ppm) = 7,73-7,46 (m, 1 H, aromatisches Proton)
 7,33-6,90 (m, 4 H, aromatische Protonen)
 5,67-5,40 (m, 1 H, olefinisches Proton)
 3,70 (s, 3 H, N-CH₃ am Indol)
 3,28-1,50 (m, 7 H, aliphatische Protonen,
 darunter bei
 a) 3,03, -CH₂- als s;
 b) 2,43, N-CH₃ als s;
 c) 1,66, verbreitertes s für -CH₃)

^xWerte aus Literatur III für Verbindung 27a

CHN-Analyse: $C_{17}H_{22}N_2$ MG: 254,38

ber.: C: 80,27 H: 8,72 N: 11,01

gef.: C: 80,21 H: 8,72 N: 11,04

als Methiodid, farblose Kristalle

Fp: 178°C (aus Ethanol)

$C_{18}H_{25}N_2I$ MG: 396,32

ber.: C: 54,55 H: 6,36 N: 7,07

gef.: C: 54,63 H: 6,36 N: 7,12

1-Methyl-5-methoxy-3-(1,3-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-2-yl-methyl)-indol 27b

Ausbeute: 1,7 g (74,6%)

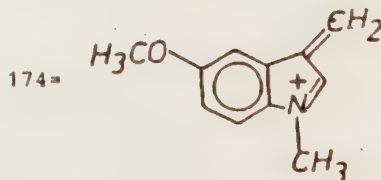
farblose Kristalle

Fp: 93°C (aus Aceton)

DC: Rf=0,66 (Fl. 6)

Massenspektrum: $C_{18}H_{24}N_2O$ MG: 284,4

$M^+ = 284$



¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,35-6,70 (m, 4 H, aromatische Protonen)

5,72-5,43 (m, 1 H, olefinisches Proton)

3,86 (s, 3 H, -OCH₃)

3,65 (s, 3 H, N-CH₃ am Indol)

3,25-1,60 (m, 7 H, aliphatische Protonen,
darunter bei

a) 3,00, -CH₂- als s;

b) 2,40, N-CH₃ als s;

c) 1,67, verbreitertes s für -CH₃

CHN-Analyse:	$C_{18}H_{24}N_2O$	MG:	284,40
ber.:	C: 76,02	H: 8,51	N: 9,85
gef.:	C: 76,22	H: 8,36	N: 9,92

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Cyclisierungen mit Bromwasserstoffsäure zu 77, 26ab

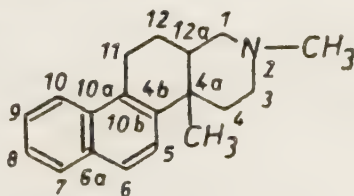
Die Borhydridreduktionsprodukte 70, 25ab werden mit der zehnfachen Menge an 48% Bromwasserstoffsäure 20 Stunden auf 130-135°C unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen alkaliisiert man mit 2N-NaOH (bei dem sauerstoffhaltigen Derivat mit 6N-NH₃) und schüttelt mehrmals mit CHCl₃ aus. Nach dem Trocknen der Chloroformphase über K₂CO₃ wird das Lösungsmittel i.Vak. verdampft. Zurück bleibt im Falle des sauerstoffhaltigen Derivats 26b eine xerosolartige Festsubstanz, im Fall von Verbindung 26a ein zähes, braunes Öl, das nach etwa 10 Minuten durchkristallisiert und im Fall von Verbindung 77 ein zähes gelb-braunes Öl. Diese Substanzen zeigten dünnschichtchromatographisch praktisch keine Verunreinigungen.

cis-2,4a-Dimethyl-1,2,3,4,4a,11,12,12a-octahydro-naphth [2,1-f]isochinolin 77

Rohausbeute: quantitativ, chromatographisch und NMR-spektroskopisch sauber; es wurde deshalb auf eine weitere Reinigung verzichtet.
zähes, gelb-braunes Öl

$n_D^{23} = 1,5982$

DC: Rf=0,46 (Fl. 6)



Massenspektrum: $C_{19}H_{23}N$ MG: 265,4

$M^+ = 265$

250 ($M^+ - 15, CH_3$)

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,18-7,20 (m, 6 H, aromatische Protonen)
 3,34-1,18 (m, 11 H, aliphatische Protonen,
 darunter bei
 a) 2,14 N-CH₃ als s;
 b) 1,33 -CH₃ als s)

¹³C-NMR-Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	berechnet	Zuordnung
1	139,37	s	135,5	4b
2	132,13	s	132,9	10b
3	131,40	s	137,7	10a
4	130,04	s	131,7	6a
5	127,86	d	128,1	7
6	126,16	d	127,6	5
7	125,47	d	125,5	9
8	124,56	d	125,5	6
9	123,89	d	124,5	8
10	122,86	d	123,6	10
11	56,92	t	-	1
12	52,40	t	-	3
13	45,92	q	-	N-CH ₃
14	39,86	d	-	12a
15	37,38	t	-	4
16	35,35	s	-	4a
17	30,54	q	-	-CH ₃
18	23,36	t	-	12
19	22,51	t	-	11

CHN-Analyse: Methiodid, feine, farblose Kristalle

Fp: 307°C (aus Methanol)

C₂₀H₂₆NI MG: 407,34

ber.: C: 58,97 H: 6,43 N: 3,44

gef.: C: 59,06 H: 6,33 N: 3,44

cis-3,11b-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-5H-naphth
[1,8-fg]isochinolin 26a (Form A)

Ausbeute: 96,1%

grobe, farblose Kristalle

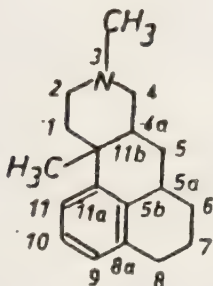
Fp: 81°C (aus Aceton)

DC: Rf=0,38 (Fl. 5)

Massenspektrum: C₁₈H₂₅N MG: 255,4

M⁺ = 255

240 (M⁺-15, CH₃)



¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,23-6,77 (m, 3 H, aromatische Protonen)

2,92-1,32 (m, 16 H, aliphatische Protonen,
darunter bei 2,15 N-CH₃ als s)

1,20 (s, 3 H, CH₃)

¹³C-NMR-Spektrum

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	berechnet	Zuordnung
1	140,22	s	148,5	11a
2	137,40	s	144,6	5b
3	136,37	s	141,8	8a
4	125,34	d	125,5	10
5	125,13	d	124,8	9
6	122,47	d	122,3	11
7	57,77	t	-	4
8	52,62	t	-	2
9	45,92	q	-	N-CH ₃
10	40,38	d	-	4a
11	37,90	t	-	1
12	35,84	s	-	11b
13	33,99	q	-	-CH ₃
14	30,84	d	-	5a
15	29,87	t	-	-
16	29,78	t	-	-
17	28,57	t	-	-
18	21,21	t	-	-

CHN-Analyse: $C_{18}H_{25}N$ MG: 255,41

ber.: C: 84,65 H: 9,87 N: 5,48

gef.: C: 84,44 H: 9,60 N: 5,51

Hydrochlorid, farblose Kristalle

Fp: 206-208°C (aus wenig Ethanol/Ether)

 $C_{18}H_{26}NCl$ MG: 291,87

ber.: C: 74,07 H: 8,98 N: 4,80

gef.: C: 73,77 H: 9,22 N: 4,84

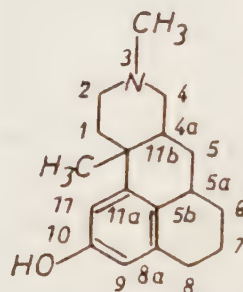
cis-10-Hydroxy-3,11b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-
-5H-naphth[1,8-fg]isochinolin 26b

Ausbeute: 95,2%

feine, farblose Kristalle

Fp: 245°C (aus Ethanol)

DC: Rf=0,31 (Fl. 8)

IR-Spektrum: 3200-2400 cm^{-1} (intramolekulare Wasserstoff-
brücken -OH)Massenspektrum: $C_{18}H_{25}NO$ MG: 271,4 $M^+ = 271$ 256 ($M^+ - 15, CH_3$) 1H -NMR-Spektrum: (d_6 -DMSO)

δ (ppm) = 6,55	(d, 1 H, $J = 2$ Hz, aromatisches Proton)
6,40	(d, 1 H, $J = 2$ Hz, aromatisches Proton)
8,92	(breites s, 1 H, -OH, durch D_2O austauschbar)
2,80-1,20	(m, 16 H, aliphatische Protonen, darunter bei 2,04 N- CH_3 als s)
1,10	(s, 3 H, CH_3)

^{13}C -NMR-Spektrum: (d_4 -Methanol/ $\text{DCI}/\text{D}_2\text{O}$)

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	berechnet	Zuordnung
1	155,44	s	152,4	10
2	141,27	s	149,9	11a
3	140,11	s	143,2	8a
4	128,66	s	137,3	5b
5	114,49	d	112,1	9
6	110,07	d	109,6	11
7	56,69	t	-	4
8	52,94	t	-	2
9	44,21	q	-	N-CH_3
10	39,49	d	-	4a
11	36,16	s	-	11b
12	35,43	t	-	1
13	33,37	q	-	$-\text{CH}_3$
14	30,77	d	-	5a
15	30,34	t	-	-
16	29,31	t	-	-
17	29,01	t	-	-
18	21,92	t	-	-

CHN-Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}$ MG: 271,41

ber.: C: 79,66 H: 9,28 N: 5,16

gef.: C: 79,43 H: 9,24 N: 5,27

Hydrochlorid, farblose Kristalle

Fp: 284-286°C (aus Ethanol)

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NOCl}$ MG: 307,87

ber.: C: 70,22 H: 8,51 N: 4,55

gef.: C: 70,25 H: 8,43 N: 4,58

Racematspaltung von *cis*-3,11b-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-5H-naphth[1,8-fg]isochinolin (Form A) 26a

a) (+)-26a

3,0 g (11,7 mmol) rac. 26a und 4,41 g Dibenzoyl-D(+)-weinsäure (11,7 mmol) werden in einer Mischung aus 50 ml Ethanol und 50 ml Methylenchlorid gelöst und 10 Minuten rückfließend erhitzt. Danach wird der Ansatz zur Kristallisation eine Woche in den Kühlschrank gestellt. Der ausgefallene weiße, fein kristalline Niederschlag wird danach abfiltriert, dreimal mit Ether gewaschen und getrocknet.

$$[\alpha]_D^{22} = +62,3^\circ \quad (c=0,1, \text{CHCl}_3 \text{ p.A.})$$

Fp: 224-226°C

Wiederholtes umkristallisieren aus einer Mischung Ethanol/

Methylenchlorid= 1:1 ergab $[\alpha]_D^{22} = +65,1^\circ$,

+68,0°, +70,8° und +71,2°; Fp: 233-235°C;

Weiteres umkristallisieren verändert den Drehwert und Schmelzpunkt praktisch nicht mehr.

Das Salz wird in Wasser suspendiert, mit Ether überschichtet und mit 2N-NaOH alkalisiert. Die organische Schicht wird abgetrennt und die wäßrige Schicht mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. abdestilliert. Nach Kristallisation des Rückstandes ergeben sich folgende Werte: $[\alpha]_D^{22} = +36,2^\circ \quad (c=1, \text{CHCl}_3 \text{ p.A.})$;
Fp: 52-53°C

b) (-)-26a

Wie unter a) beschrieben werden die erhaltenen Mutterlaugen i.Vak. eingengt und aus dem Rückstand die Base freigesetzt. Zu 1,1 g (4,1 mmol) Base werden 1,62 g (4,3 mmol) Dibenzoyl-L(-)-Weinsäure gegeben und in einer Mischung aus 25 ml Ethanol und 25 ml Methylenchlorid rückfließend erhitzt. Danach wird zur Kristallisation wieder eine Woche in den Kühlschrank gestellt und der gebildete Niederschlag dreimal mit Ether gewaschen, abfiltriert und getrocknet.

$$[\alpha]_D^{22} = -61,7^\circ \text{ (c=0,1, CHCl}_3 \text{ p.A.)}$$

Fp: 223-225°C

Wiederholtes Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Ethanol=

1:1 ergab $[\alpha]_D^{22} = -63,9^\circ, -65,3^\circ, -68,6^\circ, -69,4^\circ$ und $-70,1^\circ$; Fp: 229-232°C;

Weiteres Umkristallisieren verändert den Drehwert und Schmelzpunkt praktisch nicht mehr.

Aus dem Salz wird wie unter a) beschrieben die Base freigesetzt.

$$[\alpha]_D^{22} = -35,6^\circ \text{ (c=1, CHCl}_3 \text{ p.A.)}$$

Fp: 51°C

Aufspaltung von cis-10-Methoxy-3,11b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-5H-naphth[1,8-fg]isochinolin 116 in die optisch aktiven Komponenten

a) (+)-116

3,0 g (10,5 mmol) des rac. 116 und 3,96 g (10,5 mmol) Dibenzoyl-D(+)-Weinsäure werden in 50 ml Ethanol gelöst und 10 Minuten rückfließend erhitzt. Danach wird der Ansatz zur Kristallisation eine Woche in den Kühlschrank gestellt. Der ausgefallene weiße, fein kristalline Niederschlag wird danach abfiltriert, dreimal mit Ether gewaschen und getrocknet.

$$[\alpha]_D^{22} = +54,0^\circ \text{ (c=1, CHCl}_3 \text{ p.A.)}$$

Fp: 180-182°C

Wiederholtes Umkristallisieren aus Ethanol ergab

$$[\alpha]_D^{22} = +56,3, +57,9, +61,8 \text{ und } +62,5^\circ; \text{ Fp: } 189-191^\circ\text{C};$$

Weiteres Umkristallisieren verändert den Drehwert und Schmelzpunkt praktisch nicht mehr.

Das Salz wird im Wasser suspendiert, mit Ether überschichtet und mit 2N-NaOH alkalisiert. Die organische Schicht wird abgetrennt und die wäßrige Schicht mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. abdestilliert. Das als Rückstand erhaltene gelbe Öl ergibt folgende Werte: $[\alpha]_D^{22} = +24,5^\circ \text{ (c=1, CHCl}_3 \text{ p.A.)}$

b) (-) - 116

Die erhaltenen Mutterlagen von a) werden 1. Vak. eingeeengt und aus dem Rückstand wie unter a) beschrieben, die Base freigesetzt. Zu 1,1 g (3,85 mmol) Base werden 1,45 g (3,85 mmol) Dibenzoyl-L(-)-Weinsäure gegeben und in 25 ml Ethanol rückfließend erhitzt. Danach wird zur Kristallisation wieder eine Woche in den Kühlschrank gestellt und der sich gebildete, fein kristalline Niederschlag abfiltriert, dreimal mit Ether gewaschen und getrocknet.

$$[\alpha]_D^{22} = -52,9^\circ \quad (c=1, \text{CHCl}_3 \text{ p.A.})$$

Fp: 178-180°C

Wiederholtes Umkristallisieren aus Ethanol ergab

$$[\alpha]_D^{22} = -55,8^\circ, -58,8^\circ, -60,9^\circ \text{ und } -61,3^\circ; \text{ Fp: } 187-189^\circ\text{C};$$

Weiteres Umkristallisieren verändert den Drehwert und Schmelzpunkt praktisch nicht mehr.

Aus dem Salz wird wie unter a) beschrieben die Base freigesetzt.

$$[\alpha]_D^{22} = -23,4^\circ \quad (c=1, \text{CHCl}_3 \text{ p.A.})$$

Cyclisierung von 25a mit Phosphorsäure/Bortrifluorid zu 26a (Form A), 26c (Form B), 26d (Form T); (s.S. 58).

In 15,2 g 100%-ige Phosphorsäure (wird aus 85%-iger Säure durch Zusatz der theoretisch erforderlichen Menge an Phosphor(V)oxid hergestellt) werden unter Eiskühlung 10,8 g Bortrifluorid eingeleitet.¹³⁰⁾ Zu dieser zähflüssigen Mischung werden 2,6 g (0,1 Mol) des Borhydridreduktionsproduktes 25a gegeben und 12 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen alkalisiert man mit 2N-NaOH und schüttelt mehrmals mit CHCl_3 aus. Nach dem Trocknen der CHCl_3 -Phase über K_2CO_3 wird das Lösungsmittel 1. Vak. verdampft.

Als Rückstand verbleiben 2,15 g (Rohausbeute 82,7%) eines zähen, braunen Öls. Dieses zeigte dünnschichtchromatographisch drei verschiedene Produkte.

Die Reinigung und Auftrennung dieses Produktgemisches in die einzelnen Komponenten wurde folgendermaßen vorgenommen:

1. Mit Dickschichtchromatographie

Es sind drei Zonen
erkennbar

- a) für Form A: $R_f=0,35-0,47$
- b) für Form T: $R_f=0,51-0,56$
- c) für Form B: $R_f=0,58-0,64$

Fließmittel: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_3$ (190/10/1)
zweimal entwickelt

2. Mit Chromatotron (Produkt von 1.)

Auftragmenge: 100 mg; Platte 1 mm dick beschichtet
Fließmittel: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_3$ (190/4/0,4)

Gaschromatographie:

- 3 Peaks: a) für Form A: $t_R=28,99$ Min. 69%
- b) für Form B: $t_R=32,62$ Min. 14%
- c) für Form T: $t_R=37,82$ Min. 17%

(Detektor und Injektor: 240°C , Ofen: 200°C)

DC: a) für Form A: $R_f=0,65$

b) für Form T: $R_f=0,51$

c) für Form B: $R_f=0,38$

(Fl. 6)

trans-3,11b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-5H-
-naphth[1,8-fg]isochinolin 26d (Form T)

Massenspektrum: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}$ MG: 255,4

$M^+ = 255$

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum:

- δ (ppm) = 7,30-6,83 (m, 3 H, aromatische Protonen)
- 3,10-1,15 (m, 16 H, aliphatische Protonen,
darunter bei 2,33 N-CH_3 als s)
- 1,10 (s, 3 H, CH_3)

¹³C-NMR-Spektrum:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Zuordnung
1	145,91	s	-
2	137,98	s	-
3	136,31	s	-
4	125,74	d	-
5	125,62	d	-
6	121,77	d	-
7	57,13	t	-
8	52,10	t	-
9	46,20	q	N-CH ₃
10	41,62	d	-
11	37,47	t	-
12	36,68	t	-
13	35,84	s	11b
14	30,66	t	-
15	29,84	d	-
16	28,99	t	-
17	22,84	q	-CH ₃
18	21,78	t	-

CHN-Analyse: Hydrochlorid, farblose Kristalle

Fp: 244-246°C (aus wenig Ethanol/Ether)

C₁₈H₂₆NCl

MG: 291,87

ber.: C: 74,07 H: 8,98 N: 4,80

gef.: C: 73,89 H: 9,29 N: 4,65

26d (Form T) ist als freie Base ein zähes, gelbes Öl;

cis -3,11b-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-
-5H-naphth[1,8-fg]isochinolin 26c (Form B)

Massenspektrum: $C_{18}H_{25}N$

MG: 255,4

$M^+ = 255$

1H -NMR-Spektrum:

(ppm) = 7,30-6,82 (m, 3 H, aromatische Protonen,
 3,03-1,50 (m, 16 H, aliphatische Protonen,
 darunter bei 2,27 N-CH₃ als s)
 1,40 (s, 3 H, CH₃)

^{13}C -NMR-Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Zuordnung
1	145,76	s	-
2	136,19 (2C)	s	-
3	126,16	d	-
4	125,77	d	-
5	123,92	d	-
6	58,83	t	-
7	52,98	t	-
8	46,89	q	N-CH ₃
9	41,50	d	-
10	37,96	t	-
11	37,44	d	-
12	35,68	s	11b
13	34,17	t	-
14	30,84	t	-
15	29,60	t	-
16	25,90	q	-CH ₃
17	22,63	t	-

CHN-Analyse: Fp: 78°C (aus Aceton), grobe, farblose Kristalle

$C_{18}H_{25}N$

MG: 255,41

ber.: C: 84,65

H: 9,87

N: 5,48

gef.: C: 84,61

H: 9,87

N: 5,50

Form B ist vollkommen identisch mit der durch Cyclisierung in
 Bromwasserstoffsäure bereits erhaltenen Form A (s.S. 156) .

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Sekundäre Amine 118a und 118b

33 mmol 26a bzw. 116 und 1 g K_2CO_3 werden mit 200 ml trockenem Benzol vermischt und unter Rühren zum Sieden erhitzt. Hierzu werden 20,0 g Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester innerhalb von 10 Minuten zugetropft und läßt danach diese Lösung 36 Stunden rückflußkochen. Nach dem Abkühlen gießt man die Reaktionsmischung auf Eis, trennt die organische Phase von der wäßrigen ab und extrahiert die wäßrige Phase mit je 100 ml $CHCl_3$. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 50 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und danach über $MgSO_4$ getrocknet, Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man das jeweilige Trichlorethylcarbammat als zähes orange-braunes Öl. Dieses Öl wird in Essigsäure (95%) gelöst und dann 25 g Zinkpulver in kleinen Anteilen bei Raumtemperatur zugefügt. Während dieser Zugabe kann man ein kurzes Aufsieden und ein Zusammenballen des Zinks beobachten. Nach 14 Stunden Rühren bei Raumtemperatur destilliert man das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird in 2N-HCl gelöst und die Neutralstoffe durch mehrmaliges Ausschütteln mit Ether abgetrennt. Danach wird die salzsaure Lösung mit 2N-NaOH alkalisiert und dreimal mit je 150 ml $CHCl_3$ extrahiert. Das $CHCl_3$ wird K_2CO_3 getrocknet und i. Vak. abdestilliert. Produkte sind zähe braun-gelbe Öle, die nach längerer Zeit erstarren. Umkristallisation ist nicht möglich. Auch ein exakter Schmelzpunkt läßt sich nicht feststellen.

11b-Methyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-5H-naphth
[1,8-fg]isochinolin 118a

Ausbeute:

Rohausbeute: 6,90 g (86,6%)

Das Öl wurde dickschichtchromatographisch gereinigt;

Fließmittel: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_3$ (170/30/3);

zweimal in demselben Fließmittel entwickelt;

$R_f=0,34-0,46$

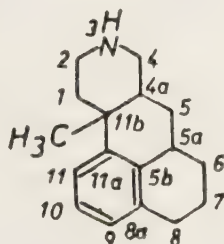
Auftragmenge: 400 mg

Ausbeute: 320 mg (69,3%)

zähes, braun-gelbes Öl

DC: $R_f=0,31$ (Fl. 8)

IR-Spektrum: 3380 cm^{-1} (NH)



Massenspektrum: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}$ MG: 241,4

$M^+ = 241$

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$:

(ppm) = 7,30-6,85 (m, 3 H, aromatische Protonen)

3,10-1,00 (m, 17 H, 16 aliphatische Protonen
und N-H;

Integration verringert sich nach D_2O -
Zugabe um 1 H,

darunter bei 1,23 $-\text{CH}_3$ als s)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, gelbe, feine Kristalle

Fp: 185°C (aus Ethanol/Ether)

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NCl}$ MG: 277,84

ber.: C: 73,49 H: 8,71 N: 5,04

gef.: C: 73,42 H: 8,58 N: 5,22

^{13}C -NMR-Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	berechnet	Zuordnung
1	140,03	s	148,5	11a
2	137,61	s	144,6	5b
3	136,34	s	141,8	8a
4	125,37	d	125,5	10
5	125,10	d	124,8	9
6	122,35	d	122,3	11
7	47,47	t	-	4
8	42,77	t	-	2
9	41,02	d	-	4a
10	38,20	t	-	1
11	36,71	s	-	11b
12	34,14	q	-	$-\text{CH}_3$
13	30,54	d	-	5a
14	29,72	t	-	-
15	29,29	t	-	-
16	28,41	t	-	-
17	20,99	t	-	-

10-Methoxy-11b-methyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-5H-
-naphth[1,8-fg]isochinolin 118b

Ausbeute:

Rohausbeute: 7,37 g (82,3%)

Das Öl wurde dickschichtchromatographisch gereinigt;

Fließmittel: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_3$ (170/30/3); zweimal in demselben

Rf = 0,34-0,46

Flm. entwickelt;

Auftragmenge: 400 mg

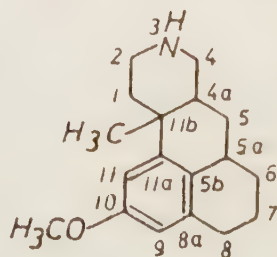
Ausbeute: 300 mg (61,7%)

zähes, braun-gelbes Öl

DC: Rf = 0,31 (Fl. 8)

IR-Spektrum: 3220 cm^{-1} (NH)Massenspektrum: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}$

MG: 271,4

 $\text{M}^+ = 271$ 

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 6,78	(d, 1 H, J= 2 Hz, aromatisches Proton)
6,60	(d, 1 H, J= 2 Hz, aromatisches Proton)
3,84	(s, 3 H, -OCH ₃)
3,10-1,00	(m, 17 H, 16 aliphatische Protonen und N-H; Integration verringert sich nach D ₂ O-Zugabe um 1 H, darunter bei 1,23 -CH ₃ als s)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, farblose, feine nadelförmige

Fp: 237°C (aus Ethanol/Ether) Kristalle

C₁₈H₂₆NOCl MG: 307,87

ber.: C: 70,22 H: 8,51 N: 4,55

gef.: C: 69,97 H: 8,68 N: 4,64

¹³C-NMR-Spektrum:

Signal-Nr.	δ(ppm)	Aufspaltung im off-resonance	berechnet	Zuordnung
1	157,57	s	155,7	10
2	142,16	s	149,4	11a
3	139,07	s	142,7	8a
4	128,98	s	136,5	5b
5	110,41	d	110,1	9
6	109,05	d	107,6	11
7	54,80	q	-	-OCH ₃
8	48,10	t	-	4
9	43,41	t	-	2
10	41,80	d	-	4a
11	38,99	t	-	1
12	37,41	s	-	11b
13	34,44	q	-	-CH ₃
14	30,63	d	-	5a
15	30,32	t	-	-
16	29,75	t	-	-
17	29,17	t	-	-
18	21,54	t	-	-

3-Phenethyl-11b-methyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-5H-
-naphth[1,8-fg]isochinolin 124 bzw. 3-Cyclopropylmethyl-
-11b-methyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-5H-
-naphth[1,8-fg]isochinolin 121

a) Acylierung:

Jeweils 5,4 mmol von 118a werden in 20 ml Methanol unter Erwärmen gelöst. Danach werden 2 ml Wasser und 1,45 g (10,5 mmol) pulverisiertes K_2CO_3 hinzugefügt. Wenn diese Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt ist werden unter Rühren tropfenweise jeweils 9,6 mmol Phenylacetylchlorid¹³³⁾ oder Cyclopropan-carbonsäure-chlorid¹³²⁾ zugefügt. Die sich in beiden Fällen bildende Suspension wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach gibt man 30 ml Wasser dazu und extrahiert dreimal mit je 20 ml Ether. Die etherischen Extrakte werden mit 20 ml 0,5N-HCl und der gleichen Menge Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdestillieren des Ethers verbleibt als Rückstand ein zähes, gelbes Öl.

b) $LiAlH_4$ -Reduktion

Das unter a) erhaltene zähe, gelbe Öl wird in 20 ml absolutem THF gelöst und unter Rühren zu einer Suspension von 1,21 g (31,9 mmol) $LiAlH_4$ gegeben. Diese Mischung wird 8 Stunden rückflußerhitzt und danach tropfenweise mit 10 ml Wasser versetzt. Vom ausgefallenen $Al(OH)_3$ wird abfiltriert und mit THF ausgewaschen. Das THF wird i. Vak. danach nahezu quantitativ abdestilliert. Der Rückstand wird mit 100 ml Wasser versetzt, mit $CHCl_3$ mehrmals ausgeschüttelt und zweimal mit Wasser gewaschen. Die $CHCl_3$ -Phase wird über K_2CO_3 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand dickschichtchromatographisch gereinigt.

3-Phenethyl-11b-methyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-5H-
-naphth[1,8-fg]isochinolin 124

Ausbeute:

Rohausbeute: 2,55 g

Das Öl wurde dickschichtchromatographisch gereinigt;

Fließmittel: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_3$ (180/20/1)

$R_f = 0,70-0,86$

Auftragemenge: 500 mg

Ausbeute: 285 mg (66,4%)

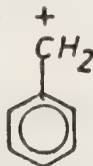
leicht bräunliches, klares, zähes Öl

DC: $R_f = 0,79$ (Fl. 6)

Massenspektrum: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}$ MG: 345,5

$M^+ = 345$

254 ($M^+ - 91$),



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum:

δ (ppm) = 7,50-7,03 (m, 8 H, aromatische Protonen)

3,10-1,14 (m, 20 H, aliphatische Protonen)

1,23 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

CHN-Analyse: Hydrobromid, farblose Kristalle

Fp: 221°C (aus Aceton/Ether)

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NBr}$ MG: 426,45

ber.: C: 70,41 H: 7,56 N: 3,29

gef.: C: 70,32 H: 7,75 N: 3,19

3-Cyclopropylmethyl-11b-methyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-5H-naphth[1,8-fg]isochinolin 121

Ausbeute:

Rohausbeute: 1,89 g

Das Öl wurde dickschichtchromatographisch gereinigt;

Fließmittel: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_3$ (180/20/1)

$R_f = 0,48-0,60$

Auftragemenge: 400 mg

Ausbeute: 241 mg (60,3%)

gelbes, zähes Öl

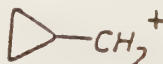
DC: $R_f = 0,51$ (Fl. 6)

Massenspektrum: $C_{21}H_{29}N$ MG: 295,2

$M^+ = 295$

254 ($M^+ - 41$, $C_3H_5^+$)

240 ($M^+ - 55$,



1H -NMR-Spektrum:

Der Nullpunkt wurde vorher gesondert eingestellt.

δ (ppm) = 7,33-6,90 (m, 3 H, aromatische Protonen)

3,15-1,35 (m, 18 H, aliphatische Protonen)

1,23 (s, 3 H, $-CH_3$)

0,75-0,00 (m, 5 H, $c-C_3H_5$)

CHN-Analyse: Pikrat, gelbe, feine Kristalle

Fp: 172°C (aus Ethanol/etwas Aceton)

$C_{27}H_{32}N_4O_7$ MG: 524,58

ber.: C: 61,82 H: 6,15 N: 10,68

gef.: C: 61,63 H: 6,12 N: 10,63

3-[3-(4-Fluorbenzoyl)propyl]-11b-methyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-5H-naphth[1,8-fg]isochinolin 126

Eine Mischung von 1,28 g (5,3 mmol) 118a, 1,27 g (6,4 mmol)

γ -Chlor-4-fluorbutyrophenon¹³⁴⁾ und 0,93 g (9,2 mmol) Triethylamin in 20 ml trockenem Toluol wird 18 Stunden rückflußgekocht.

Nach dem Abkühlen wird von gebildetem Triethylaminhydrochlorid abfiltriert. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abdestilliert.

Der Rückstand in $CHCl_3$ aufgenommen und zweimal mit Wasser gewaschen. Die $CHCl_3$ -Phase wird über K_2CO_3 getrocknet und i.Vak. abdestilliert. Zurück bleibt ein gelbes, sehr zähes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird.

Ausbeute:

Rohausbeute: 2,0 g (93,0%)

Das Öl wurde säulenchromatographisch gereinigt;

Fließmittel: $CHCl_3/CH_3OH$ (180/20)

Auftragemenge: 500 mg
 Ausbeute: 164 mg (32,8%)
 sehr zähes, gelbes Öl
 DC: Rf=0,61 (Fl. 6)
 IR-Spektrum: 1690 cm^{-1} (C=O)

Massenspektrum: $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NOF}$ MG: 405,6

$\text{M}^+ = 405$

386 ($\text{M}^+ - 19, -\text{F}$)

123 = $\text{F}-\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}^+$

^1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,20-7,93 (m, 2 H, aromatische Protonen)
 7,35-7,18 (m, 5 H, aromatische Protonen)
 3,17-1,43 (m, 22 H, aliphatische Protonen)
 1,20 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, leicht gelbliche Kristalle

Fp: 172°C (aus Ethanol/Ether)

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NOFCl}$ MG: 442,02

ber.: C: 73,37 H: 7,53 N: 3,17

gef.: C: 73,33 H: 7,33 N: 3,36

3-(3-Methyl-2-butenyl)-11b-methyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-5H-naphth[1,8-fg]isochinolin 119a bzw.

10-Methoxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-11b-methyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-5H-naphth[1,8-fg]isochinolin 119b

12,9 mmol 118a bzw. 118b und 1,63 g (19,4 mmol) NaHCO_3 werden in 40 ml frisch dest. Dimethylformamid suspendiert. Hierzu gibt man 1,95 g (13,1 mmol) 3-Methyl-2-butenylbromid ¹³¹⁾, wonach sich eine orange-gelbe Suspension bildet. Diese wird 4 Stunden unter Rühren und schwachem Rückfluß auf 165°C (Badtemp.) erhitzt. nach dem Abkühlen wird der grau-weiße Niederschlag abfiltriert und das braune Filtrat i. Vak. zur Trockene eingedampft. Restliches DMF entfernt man durch mehrmalige Zugabe von Methanol und erneutem Abdampfen i. Vak.. Der Rückstand wird

wird nach Alkalisieren mit 2N-NaOH dreimal mit je 50 ml CHCl_3 extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über K_2CO_3 und Abdestillieren i.Vak. verbleiben als Rückstand zähe, braungelbe Öle.

3-(3-Methyl-2-butenyl)-11b-methyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-5H-naphth[1,8-fg]isochinolin 119a

Ausbeute: 2,25 g (56,4%)

farblose, fadenförmige Kristalle

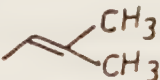
Fp: 61°C (aus wenig Aceton)

DC: Rf=0,60 (Fl. 6)

IR-Spektrum: 1685 cm^{-1}

Massenspektrum: $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}$ MG: 309,5

$\text{M}^+ = 309$

240 ($\text{M}^+ - 69$, + )

^1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,33-6,88 (m, 3 H, aromatische Protonen)

5,30 (t, 1 H, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$, olefinisches Proton)

3,10-1,30 (m, 18 H, aliphatische Protonen,
darunter bei 1,73 und 1,58 jeweils
als s, $-\text{C}=\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$)

1,20 (s, 3 H, CH_3)

CHN-Analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}$ MG: 309,50

ber.: C: 85,38 H: 10,10 N: 4,53

gef.: C: 85,15 H: 9,98 N: 4,46

10-Methoxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-11b-methyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-decahydro-5H-naphth[1,8-fg]isochinolin 119b

Ausbeute:

Rohausbeute: 3,9 g (89,0%)

Das Öl wurde dickschichtchromatographisch gereinigt;

Fließmittel: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (180/20)

$R_f = 0,45-0,57$

Auftragemenge: 500 mg

Ausbeute: 285 mg (50,7%)

DC: $R_f = 0,64$ (Fl. 6)

IR-Spektrum: 1685 cm^{-1}

Massenspektrum: $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}$ MG: 339,5

$M^+ = 339$



$^1\text{H-NMR-Spektrum:}$

δ (ppm) = 6,80	(d, 1 H, $J = 2 \text{ Hz}$, aromatisches Proton)
6,60	(d, 1 H, $J = 2 \text{ Hz}$, aromatisches Proton)
5,30	(t, 1 H, $\text{C}=\underline{\text{CH}}$, olefinisches Proton)
3,80	(s, 3 H, $-\text{OCH}_3$)
3,10-1,30	(m, 18 H, aliphatische Protonen, darunter bei 1,73 und 1,58 jeweils als s, $-\text{C}=\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$)
1,20	(s, 3 H, CH_3)

CHN-Analyse: Hydrochlorid, farblose Kristalle

Fp: 202°C (aus wenig Ethanol/Ether)

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NOCl}$ MG: 375,99

ber.: C: 73,47 H: 9,11 N: 3,73

gef.: C: 73,48 H: 8,92 N: 3,88

cis-10-Methoxy-3,11b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5a,6,7,8,11b-
-decahydro-5H-naphth[1,8-fg]isochinolin 116

Das entsprechende Cyclisierungsprodukt 26b wird in möglichst wenig Methanol gelöst und mit einem Überschuß an Diazomethan in Ether/Ethanol versetzt. Nach Stehen über Nacht wird die Vollständigkeit der Methylierung dünnschichtchromatographisch überprüft. Danach wird überschüssiges Diazomethan durch Zugabe von Eisessig zerstört (bis zur Beendigung der N_2 -Entwicklung) und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen.

Ausbeute:

Rohausbeute: 95,2%

Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch;

Fließmittel: $CHCl_3/CH_3OH/6N-NH_3$ (180/20/2)

Auftragemenge: 500 mg

Ausbeute: 450 mg (85,7%)

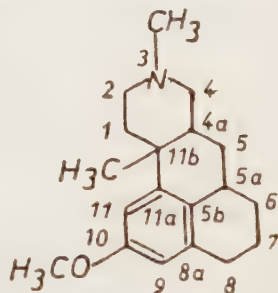
gelbes, zähes Öl

DC: Rf = 0,66 (Fl. 8)

Massenspektrum: $C_{19}H_{27}NO$ MG: 285,4

$M^+ = 285$

270 ($M^+ - 15, CH_3$)



¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 6,67	(d, 1 H, J = 2 Hz, aromatisches Proton)
6,47	(d, 1 H, J = 2 Hz, aromatisches Proton)
3,76	(s, 3 H, -OCH ₃)
2,86-1,00	(m, 16 H, aliphatische Protonen, darunter bei:
	a) 2,20, N-CH ₃ als s
	b) 1,23, -CH ₃ als s)

^{13}C -NMR-Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	berechnet	Zuordnung
1	157,63	s	155,7	10
2	142,22	s	149,4	11a
3	138,97	s	142,7	8a
4	129,07	s	136,5	5b
5	110,53	d	110,1	9
6	109,17	d	107,6	11
7	58,07	t	-	4
8	54,86	q	-	-OCH ₃
9	52,95	t	-	2
10	46,10	q	-	N-CH ₃
11	40,74	d	-	4a
12	38,20	t	-	1
13	36,44	s	-	11b
14	34,17	q	-	-CH ₃
15	30,84	d	-	5a
16	30,44	t	-	-
17	30,11	t	-	-
18	29,32	t	-	-
19	21,72	t	-	-

CHN-Analyse: Metholodid, stäbchenförmige, leicht gelbliche
Kristalle

Fp: 289°C (aus Ethanol)

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NOI}$ MG: 427,37

ber.: C: 56,21 H: 7,08 N: 3,28

gef.: C: 56,21 H: 6,99 N: 3,38

Pikrat, gelbe, fein kristalline Substanz

Fp: 186°C (aus Ethanol/etwas Aceton)

$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8$ MG: 514,54

ber.: C: 58,36 H: 5,88 N: 10,89

gef.: C: 58,51 H: 5,86 N: 10,77

Triphenylphosphoniumbromid 102

In einem 500 ml Rundkolben werden 36,6 g (0,217 Mol, 24.6 ml) 48% HBr und 57,0 g (0,217 Mol) Triphenylphosphin und 150 g Benzol vermischt. Diese Suspension wird unter Rühren am Wasserabscheider rückflußgekocht. Das Benzol entfernt hierbei kontinuierlich das aus dem 48% HBr stammende Wasser. Nach ca. 3 Stunden beginnt die Bildung eines weißen Niederschlags. Zur Vervollständigung der Reaktion läßt man noch weitere 3 Stunden rückflußkochen. Die Gesamtdauer beträgt bei dieser Ansatzgröße ca. 6 Stunden. Nach dem Abkühlen wird das Benzol i.Vak. abdestilliert und das als weißer Feststoff zurückbleibende Triphenylphosphoniumbromid zweimal mit Ethylacetat gewaschen. Das Produkt wird über Nacht an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 64,2-68,2 g (86,2-91,6%)

farblose Kristalle

Fp: 202°C (aus Methylenchlorid/Ethylacetat)

CHN-Analyse: $C_{18}H_{16}PBr$ MG: 343,21

ber.: C: 62,99 H: 4,70 N: -

gef.: C: 63,00 H: 4,62 N: -

Synthese der Wittig-Reagenzien 101a**b** und 131a

In einem 2 l Rundkolben werden 233,4 g (0,68 Mol) Triphenylphosphoniumbromid 102 und 0,68 Mol 94 und 0,68 Mol 98a bzw. 98b und 1200 g Benzol vermischt. Diese Lösung wird unter Rühren am Wasserabscheider rückflußgekocht. Das Benzol entfernt hierbei kontinuierlich das bei der Reaktion entstehende Wasser. Nach ca. 1 Stunde, hat sich der größte Teil der theoretisch möglichen Wassermenge abgeschieden. Gleichzeitig fällt das Produkt als farbloser Niederschlag aus. Zur Vervollständigung der Reaktion

läßt man noch weitere 3 Stunden rückflußkochen. Die Gesamtdauer beträgt bei dieser Ansatzgröße ca. 4 Stunden. Nach dem Abkühlen wird der sich im Benzol befindende weiße Niederschlag mit einer G3-Glasfritte abfiltriert. Aus dem Filtrat wird das Benzol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Ether versetzt. Hierbei bildet sich nach Stehen über Nacht im Kühlschrank weiteres Produkt, welches wiederum mit einer G3-Glasfritte abfiltriert wird.

1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl-triphenylphosphoniumbromid 10/a

Ausbeute: 241,4-252,0 g (75,0-78,3%)

feine, farblose Kristalle

Fp: 243°C (wasserfrei, aus Methylenchlorid/Ethylacetat)

238°C (wasserhaltig, aus Methylenchlorid/Ethylacetat)

IR-Spektrum: 1430 cm^{-1} (P-Phenyl)

^1H -NMR-Spektrum:

zuvor bei 130°C im Trockenschrank getrocknet

$\delta(\text{ppm}) = 8,20-6,60$ (m, 20 H, 19 aromatische Protonen,

darunter 1 H: $\text{Ar}-\text{CH}-\text{P}^+(\text{C}_6\text{H}_5)_3$)

3,30-1,00 (m, 6 H, aliphatische Protonen)

CHN-Analyse:

1. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{PBr}$ MG: 473,40

ber.: C: 71,04 H: 5,54 N: -

gef.: C: 71,31 H: 5,53 N: -

2. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{PBr} \times \text{H}_2\text{O}$ MG: 491,42

ber.: C: 68,44 H: 5,74 N: -

gef.: C: 68,69 H: 5,48 N: -

6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-triphenylphosphonium-bromid 101b

Ausbeute: 279,0-289,9 g (81,5-84,7%)

feine, farblose Kristalle

Fp: 193°C (aus Methylenchlorid/Ethylacetat)

IR-Spektrum: 1440 cm⁻¹ (P-Phenyl)

¹H-NMR-Spektrum:

δ(ppm) = 8,18-6,20 (m, 19 H, 18 aromatische Protonen,
darunter: 1 H: Ar-CH- $\overset{+}{P}(C_6H_5)_3$)

3,72 (s, 3 H, -OCH₃)

3,10-1,10 (m, 6 H, aliphatische Protonen)

CHN-Analyse: C₂₉H₂₈POBr MG: 503,43

ber.: C: 69,19 H: 5,61 N: -

gef.: C: 69,26 H: 5,65 N: -

(1-Methylindol-3-yl-methyl)-triphenylphosphoniumbromid 131a

Ausbeute: 201,4 g (60,9%)

feine, farblose Kristalle

Fp: 234°C (aus Methylenchlorid/Ethylacetat)

IR-Spektrum: 1425 cm⁻¹ (P-Phenyl)

¹H-NMR-Spektrum:

δ(ppm) = 8,10-6,70 (m, 20 H, aromatische Protonen)

5,23 (d, 2 H, J= 13 Hz, -CH₂-)

3,60 (s, 3 H, N-CH₃)

CHN-Analyse: C₂₈H₂₅NPBr MG: 486,4

ber.: C: 69,14 H: 5,18 N: 2,88

gef.: C: 68,84 H: 5,19 N: 3,16

Wittig-Reaktion zur Herstellung von 97a und 97b

A. Mit K-tert.butylat

Zur Suspension von 0,1 Mol 101a bzw. 101b in 500 ml absolutem tert. BuOH werden unter N_2 -Atmosphäre bei Raumtemperatur unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 11,2 g (0,1 Mol) K-tert.butylat gegeben. Die hierbei entstehende dunkelrote Ylid-Lösung wird 5 Minuten gerührt. Danach wird innerhalb von 10 Minuten 12,1 g (0,1 Mol) frisch destilliertes 4-Methyl-3-pyridincarbaldehyd zugefügt. Während der Aldehyd-zugabe ist Entfärbung und Erwärmung auf ca. 40°C zu beobachten. Die Suspension wird danach 2 Stunden auf 80°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abdestilliert und zur Abtrennung eines Großteils des entstandenen Triphenylphosphin-oxids der braune ölige Rückstand mit 200 ml Petrolether/Ether (1:1) behandelt. Nach dem Verdampfen der Lösungsmittel i.Vak. wird der braune Rückstand mit 2N-HCl versetzt und die saure Lösung zur Entfernung der Neutralstoffe mehrmals mit Ether extrahiert. Nach Alkalisieren mit 2N-NaOH wird dreimal mit 150 ml Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird der Ether i.Vak. abdestilliert und das als Rückstand verbleibende braun-gelbe Öl fraktionierend destilliert.

3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1-yliden-methyl)-4-methyl-pyridin 97a

Ausbeute: 17.9 g (76,4%)

zähes, gelbes Öl

(Ausbeute bezogen auf reinen Aldehyd)

Kp_{0,1}: 152-156°C

$n_D^{19} = 1,6328$

UV-Spektrum:

UV (CH_3OH): 206, 277 nm

Gaschromatographie:

2 Peaks: $t_R = 30,26$ Min. 30%

$t_R = 46,10$ Min. 70%

(Detektor und Injektor: 230°C, Ofen: 200°C)

DC: Rf=0,63 (Fl. 3) (stark fluoreszierend)

IR-Spektrum: 1625 cm^{-1} (mittelstark, C=C, Aryl konj.)

Massenspektrum: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}$ MG: 235,3

$\text{M}^+ = 235$

^1H -NMR-Spektrum:

$\delta(\text{ppm}) = 8,47$

(s, leicht aufgespalten, 1 H,
 α -Pyridinproton H-2)

8,33

(d, 1 H, $J = 5\text{ Hz}$, α -Pyridinproton
H-6)

7,95-6,25

(m, 6 H, β -Pyridinproton und 4 H,
aromatische Protonen und 1 H,
olefinisches Proton; dieses olefinische
Proton spaltet in zwei Anteile auf, da
Verbindung 97a als Z/E-Isomerengemisch
vorliegt; ein Teil bildet bei 6,34
ein s, der andere Teil ist von den
aromatischen Signalen überlagert)

3,15-2,14

(m, 4 H, zwei alicyclische $-\text{CH}_2-$ Gruppen
in 2,4-Stellung)

2,27

und 2,15

(s, 3 H, $-\text{CH}_3$; die Methylgruppe
spaltet ebenfalls in zwei Anteile auf)

2,10-1,53

(m, 2 H, alicyclische $-\text{CH}_2-$ Gruppe in
3-Stellung)

CHN-Analyse: Methiodid, gelbe Kristalle

Fp: 243°C , (aus Ethanol)

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NI}$

MG: 377,27

ber.: C: 57,31 H: 5,34 N: 3,71

gef.: C: 57,11 H: 5,33 N: 3,74

3-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yliden-methyl)-
-4-methyl-pyridin 97b

Ausbeute: 26,5 g (72,9%)

zähes, gelbes Öl

(Ausbeute bezogen auf reinen Aldehyd)

Kp_{0,05}: 173-177°C

n_D²⁰ = 1,6294

UV-Spektrum:

UV (CH₃OH): 214, 285 nm

Gaschromatographie:

2 Peaks: t_R = 17,69 Min. 31%

t_R = 26,77 Min. 69%

(Detektor und Injektor: 280°C, Ofen: 240°C)

DC: Rf=0,63 (Fl. 3) (stark fluoreszierend)

IR-Spektrum: 1630 cm⁻¹ (mittelstark, C=C, Aryl konj.)

Massenspektrum: C₁₈H₁₉NO MG: 265,4

M⁺ = 265

234 (M⁺-31, -OCH₃)

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,60-8,17 (m, 2 H, α-Pyridinproton)

7,67 (d, J = 8 Hz, 1 H, aromatisches
Proton H-8)

7,20-6,13 (m, 4 H, β-Pyridinproton und

2 aromatische Protonen H-5 und H-7 und 1 H, olefinisches Proton; dieses olefinische Proton spaltet in zwei Anteile auf, da Verbindung 97b als Z/E-Isomerengemisch vorliegt; ein Teil bildet bei 6,22 ein s, der andere Teil ist von den aromatischen Signalen überlagert)

3,78	
und 3,68	(s, 3 H, -OCH ₃ ; die Methoxygruppe spaltet ebenfalls in zwei Anteile auf)
3,10+2,35	(m, 4 H, 2 alicyclische -CH ₂ - Gruppen in 2,4-Stellung)
2,27	
und 2,15	(s, 3 H, CH ₃ ; die Methylgruppe spaltet ebenfalls in zwei Anteile auf)
2,10-1,50	(m, 2 H, alicyclische -CH ₂ - Gruppe in 3-Stellung)

CHN-Analyse: Methiodid, gelbe, plattenförmige Kristalle
Fp: 221°C (aus Ethanol/Methanol)

	C ₁₉ H ₂₂ NOI	MG: 407,30	
ber.:	C: 56,03	H: 5,44	N: 3,44
gef.:	C: 55,92	H: 5,44	N: 3,37

Wittig-Reaktion mit Natriumethylat/Ethanol zur Herstellung von 97a bzw. 97b

B. Mit Natriumethylat/Ethanol

Zur Suspension von 0,1 Mol 101a bzw. 101b in 300 ml absolutem Ethanol fügt man während 10 Minuten unter N₂-Atmosphäre, Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 12,1 g (0,1 Mol) 4-Methyl-3-pyridin-carbaldehyd (frisch dest.) hinzu. Dazu tropft man während 30 Minuten die Lösung von 2,37 g (103 mmol) Natrium in 80 ml absolutem Ethanol. Hierbei kann man eine Erwärmung auf ca. 40°C beobachten. Man läßt 15 Stunden bei Raumtemperatur weiterrühren, verdampft das Lösungsmittel i. Vak. und behandelt

zur Abtrennung des Großteils Triphenylphosphinoxids den braunen öligen Rückstand mit 200 ml Petrolether/Ether (1:1). Nach Verdampfen der Lösungsmittel i.Vak. wird der Rückstand mit 2N-HCl versetzt und die saure Lösung zur Entfernung der Neutralstoffe mehrmals mit Ether extrahiert. Nach Alkalisieren mit 2N-NaOH wird dreimal mit je 150 ml Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird der Ether abdestilliert und das als Rückstand verbleibende braun-gelbe Öl fraktionierend destilliert.

3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1-yliden-methyl)-4-methyl-pyridin 97a

Ausbeute: 12,4 g (52,8%)

zähes, gelbes Öl

(Ausbeute bezogen auf reinen Aldehyd)

Das Produkt ist identisch mit 97a nach Verfahren A)

Gaschromatographie:

2 Peaks: $t_R = 28,70$ Min. 15%

$t_R = 46,24$ Min. 85%

(Detektor und Injektor: 230°C, Ofen: 200°C)

3-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yliden-methyl)-4-methyl-pyridin 97b

Ausbeute: Man erhielt nach dickschichtchromatographischer Reinigung 290 mg (1,1%) eines zähen, gelben Öls, das im ^1H -NMR-Spektrum immer noch Verunreinigungen zeigte.

Das Produkt ist identisch mit 97b nach Verfahren A)

Dickschichtchromatographie: $R_f = 0,61-0,74$

Fließmittel: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (175/25)

Isomerisierung der Wittig-Produkte 97 ab zu 3-(3,4-Dihydro-naphthalin-1-yl-methyl)-4-methyl-pyridin 109 a bzw. 109 b
3-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl-methyl)-4-methyl-pyridin 109 b

Läßt man eine Lösung von 97a in der zehnfachen Menge 2N-HCl 12 Stunden rückflußkochen, so erfolgt Isomerisierung zu 109 a .

3-(3,4-Dihydronaphthalin-1-yl-methyl)-4-methyl-pyridin 109 a

Ausbeute: Die Ausbeuten lagen zwischen 90 und 95%.

zähes, braun-gelbes Öl

$n_D^{20} = 1,6097$

DC: Rf=0,63 (Fl. 3)

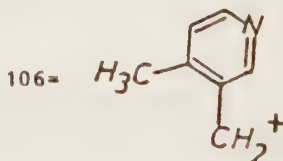
UV-Spektrum:

UV (CH₃OH): 216, 268 nm

IR-Spektrum: 1625 cm⁻¹ (mittelstark, C=C, Aryl konj.)

Massenspektrum: C₁₇H₁₇N MG: 235,3

M⁺ = 235



¹H-NMR-Spektrum:

δ(ppm) = 8,60-8,20 (verbreitertes m, 2 H, α-Pyr.proton)

7,36-6,85 (m, 5 H, β-Pyridinproton und 4 aromatische Protonen)

5,48 (t, 1 H, olefinisches Proton)

3,78 (d, 2 H, J = 2 Hz, Allylkopplung angedeutet, -CH₂-)

3,00-2,45 (m, 2 H, Ar-CH₂-)

2,40-1,90 (m, 2 H, alicyclisch, -CH₂- Gruppe in 3-Stellung, darunter bei 2,23 CH₃ als s)

CHN-Analyse: Methiodid

leicht gelbliche Kristalle

Fp: 201°C (aus Ethanol)

 $C_{18}H_{20}NI$ MG: 377,27

ber.: C: 57,31 H: 5,34 N: 3,71

gef.: C: 57,33 H: 5,31 N: 3,67

3-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl-methyl)-4-methyl-
-pyridin 109b

Läßt man eine Lösung von 97b in der zehnfachen Menge
2N-HCl bei Raumtemperatur stehen, so erfolgt Isomer-
isierung zu 109b.

Ausbeute: Die Ausbeuten lagen zwischen 90 und 95%.

zähes, braun-gelbes Öl

 $n_D^{20} = 1,6113$

DC: Rf=0,63 (Fl. 3)

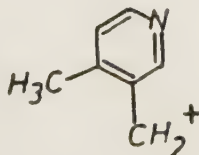
UV-Spektrum:

UV (CH₃OH): 210, 266 nm

IR-Spektrum: 1630 cm⁻¹ (C=C, Aryl konj., nur angedeutet vor-
handen, überlagert von Aromatenbanden
bei 1600 cm⁻¹)

Massenspektrum: $C_{18}H_{19}NO$ MG: 265,4 $M^+ = 265$ 234 ($M^+ - 31$, -OCH₃)

106=



¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) =	8,60-8,20	(m, 2 H, α -Pyridinprotonen)
	7,33-6,96	(m, 2 H, β -Pyridinproton und 1 aromatisches Proton)
	6,93-6,57	(m, 2 H, aromatische Protonen)
	5,38	(t, 1 H, olefinisches Proton)
	3,77	(s, 3 H, -OCH ₃)
	3,67	(d, 2 H, J = 2 Hz, Allylkopplung angedeutet, -CH ₂ -)
	3,00-2,45	(m, 2 H, Ar-CH ₂ -)
	2,43-1,95	(m, 2 H, alicyclisch, -CH ₂ - Gruppe in 3-Stellung, darunter bei 2,25 -CH ₃ -Gruppe als s)

CHN-Analyse: Methiodid, gelbe Kristalle

Fp: 165°C (aus Ethanol)

C₁₉H₂₂NOI MG: 407,30

ber.: C: 56,03 H: 5,44 N: 3,44

gef.: C: 55,87 H: 5,48 N: 3,42

138 durch Wittig-Reaktion.

ZU einer Lösung von 12,2 g (25mmol) 13/a in 125 ml absolutem Methanol wird bei Raumtemperatur unter Rühren und N₂-Atmosphäre die Lösung von 0,58 g (25 mmol) Natrium in 40 ml absolutem Methanol zugetropft. Die hierbei entstehende Ylid-Lösung wird 5 Minuten gerührt. Danach gibt man bei einer Temperatur von 60-65°C 2,68 g (25 mmol) Pyridin-3-aldehyd dazu und erhitzt 2 Stunden auf 60-65°C. Nach dem Abkühlen läßt man noch 12 Stunden bei Raumtemperatur Rühren. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert und zur Abtrennung eines Großteils Triphenylphosphinoxids der braune, ölige Rückstand mit 200 ml Petrolether/Ether (1:1) behandelt. Nach Verdampfen der Lösungsmittel i. Vak. wird der braune Rückstand mit 2 N-HCl versetzt und die saure Lösung zur Entfernung der Neutralstoffe

mehrmals mit Ether extrahiert. Nach Alkalisieren mit 2N-NaOH wird dreimal mit je 150 ml Ether ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird der Ether i.Vak. abdestilliert.

1-Methyl-3-[2-(3-pyridyl)vinyl]-indol 138

Ausbeute:

Rohausbeute: 5,45 g (93,2%)

Das Öl wurde dickschichtchromatographisch gereinigt;

Fließmittel: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (185/15)

Rf= 0,54-0,67

Auftragemenge: 300 mg

Ausbeute: 130 mg (40,4%)

gelbes, sehr zähes Öl

DC: Rf=0,49 (Fl. 2)

Massenspektrum: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2$ MG: 234,3

$\text{M}^+ = 234$

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Pyridylmethyl- (110qb)
und Pyridylethyl-Verbindungen (140) durch Hydrierung
von 97qb , 109qb bzw. 138

1,5 g Pd/C-Katalysator (5%) in 300 ml Eisessig wird vorhydriert. Dann gibt man jeweils 50 mmol der Verbindungen 97qb , 109qb bzw. 138 zu und hydriert bei Raumtemperatur und Normaldruck. Nach etwa 2 Stunden ist die Wasserstoffaufnahme beendet (~1,2 Liter). Danach wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mit 2N-NaOH alkalisiert und dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit Wasser neutral, trocknet über Na_2SO_4 und zieht den Ether am Rotationsverdampfer ab.

3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1-yl-methyl)-4-methyl-pyridin110a

Ausbeute: 11,4 g (96,4%)

klares, leicht gelblich gefärbtes Öl

Kp_{0,08}: 137°Cn_D^{20,5} = 1,5812

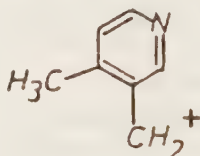
DC: Rf=0,61 (Fl. 3)

Massenspektrum: C₁₇H₁₉N

MG: 237,3

M⁺ = 237

106 =

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,40	(verbreitertes m, 2 H, α-Pyr.protonen)
7,30-6,93	(m, 5 H, β-Pyridinproton und 4 aromatische Protonen)
3,30-2,47	(m, 5 H, darunter: 1 H, -CH, Methinproton und 2 H, -CH ₂ - und alicyclische -CH ₂ - Gruppe in 4-Stellung)
2,30	(s, 3 H, CH ₃)
2,15-1,40	(m, 4 H, zwei alicyclische -CH ₂ - Gruppen in 2,3-Stellung)

CHN-Analyse: C₁₇H₁₉N

MG: 237,34

Derivatisiert als Methoiodid, Analyse s.S. 144

3-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yl-methyl)-4-methyl-pyridin 110b

Ausbeute: 12,7 g (95,1%)

klares, gelblich gefärbtes Öl

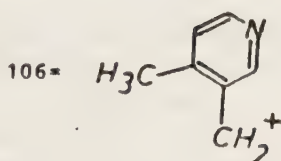
Kp_{0,12}: 165°C

$n_D^{20} = 1,5841$

DC: Rf=0,61 (Fl. 3)

Massenspektrum: $C_{18}H_{21}NO$

MG: 267,4

 $M^+ = 267$  1H -NMR-Spektrum: δ (ppm) = 8,37(verbreitertes m, 2 H, α -ständige Pyridinprotonen)7,17-6,54 (m, 4 H, β -Pyridinproton und 3 aromatische Protonen)3,78 (s, 3 H, $-OCH_3$)3,25-2,47 (m, 5 H, darunter 1 H, $-CH$, Methinproton und 2 H, $-CH_2$ - und alicyclische $-CH_2$ - Gruppe in 4-Stellung)2,10-1,40 (m, 4 H, zwei alicyclische $-CH_2$ - Gruppen in 2,3-Stellung)CHN-Analyse: $C_{18}H_{21}NO$

MG: 267,37

Derivatisiert als Methiodid, Analyse s.S. 145

1-Methyl-3-[2-(3-pyridyl)ethyl]-indol 140

Ausbeute: 10,8 g (91,1%)

sehr zähes, gelbes Öl

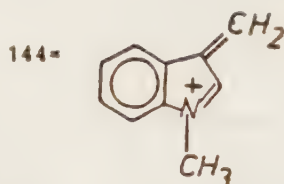
Das Produkt war dünnschichtchromatographisch und 1H -NMR-spektroskopisch sauber. Es wurde deshalb auf eine weitere Reinigung verzichtet.

 $n_D^{20} = 1,6128$

DC: Rf=0,50 (Fl. 2)

Massenspektrum: $C_{16}H_{16}N_2$

MG: 236,3

 $M^+ = 236$  1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,72-8,33	(m, 2 H, α -ständige Pyridinprotonen)
7,77-6,95	(m, 6 H, β - und γ -Pyridinprotonen und 4 aromatische Protonen)
6,74	(s, 1 H, H-2 am Indol)
3,64	(s, 3 H, N-CH ₃)
3,03	(s, 4 H, -CH ₂ -CH ₂ -)

CHN-Analyse: $C_{16}H_{16}N_2$ MG: 236,32

Derivatisiert als Metholidid, Analyse s.S. 145

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Indoline 170 a bzw. 170 b
durch Reduktion von 27a bzw. 27b

32 mmol 170 a bzw. 170 b werden in einem Eisbad und unter N_2 -Atmosphäre in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst. Hierzu gibt man unter Rühren tropfenweise eine Lösung von 10 g (160 mmol) $NaCNBH_3$ in 25 ml Methanol. Hierbei ist eine starke Gasentwicklung zu beobachten. Danach wird die Mischung 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 400 ml Wasser verdünnt und weitere 20 Minuten gerührt. Es wird mit 2N-NaOH alkalisiert und mit dreimal 100 ml Ether extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel abrotiert. Es verbleiben gelb gefärbte Öle.

Anmerkung zur Ausbeute:

Die Indoline 170 a und 170 b sind sehr oxidationsempfindlich. Deshalb werden sie im Kühlschrank unter Stickstoff gelagert bzw. sofort weiterverarbeitet. Da im 1H -NMR-Spektrum, sowie im DC, praktisch keine Verunreinigungen erkennbar sind, beläuft sich die Ausbeute an gewünschtem Indolin auf mindestens 90-95%.

1-Methyl-3-(1,3-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-2-yl-methyl)-
-indolin 170 a

DC: Rf=0,74 und 0,78 (Fl. 6); wegen Vorliegen eines Diastereo-
merengemisches sind zwei Flecke
erkennbar;

Massenspektrum: $C_{17}H_{24}N_2$ MG: 256,4
 $M^+ = 256$

1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,26-6,34 (m, 4 H, aromatische Protonen)
5,72-5,40 (m, 1 H, olefinisches Proton)
3,73-1,50 (m, 10 H, aliphatische Protonen,
darunter bei
a) 2,73, N-CH₃ am Indolin
b) 2,44 und 2,38, zusammen 1 H, N-CH₃,
jeweils 1 s, da Verbindung ein
Diastereomerengemisch darstellt;
c) 1,60, verbreitertes s für -CH₃)

CHN-Analyse: doppeltes Methiodid, gelb-brauner amorpher
Feststoff

Fp: 181-184°C (aus Ethanol/Ether), (Zersetzung)

	$C_{19}H_{30}N_2I_2$	MG: 540,3	
ber.:	C: 42,24	H: 5,60	N: 5,19
gef.:	C: 42,27	H: 5,83	N: 4,92

1-Methyl-5-methoxy-3-(1,3-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-
-2-yl-methyl)-indolin 170 b

DC: Rf=0,74 (Fl. 6)

Massenspektrum: $C_{18}H_{26}N_2O$ MG: 286,4
 $M^+ = 286$

¹H-NMR-Spektrum:

- δ (ppm) = 7,03-6,35 (m, 3 H, aromatische Protonen)
 5,76-5,40 (m, 1 H, olefinisches Proton)
 3,78 (s, 3 H, -OCH₃)
 3,70-1,50 (m, 10 H, aliphatische Protonen,
 darunter bei
 a) 2,70, N-CH₃ am Indolin
 b) 2,48 und 2,42 jeweils 1 s,
 zusammen 1 H, N-CH₃, da Ver-
 bindung ein Diastereomergemisch
 darstellt;
 c) 1,67, verbreitertes s für -CH₃)

CHN-Analyse: doppeltes Methiodid, gelb-brauner amorpher
Feststoff

Fp: 208-211°C (aus Ethanol/Ether), (Zersetzung)

C₂₀H₃₂N₂OI₂ MG: 570,3

ber.: C: 42,12 H: 5,66 N: 4,91

gef.: C: 42,40 H: 6,01 N: 4,57

cis-4,7,10b-Trimethyl-4,5,5a,6,6a,7,8,9,10,10a-decahydro-
-indol[4,3-fg]chinolin 173a

500 mg (3,9 mmol) 170 a wird mit 5 ml Trifluormethansulfon-
säure versetzt und unter N₂-Atmosphäre 20 Stunden auf 160°C
erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man zunächst langsam tropfen-
weise 10 ml Wasser hinzu und alkalisiert anschließend mit
2N-NaOH. Danach extrahiert man mehrmals mit CHCl₃. Die CHCl₃-
Phase wird über K₂CO₃ getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak.
verdampft. Als Rückstand verbleibt ein zähes, braunes Öl,
das durch Dickschichtchromatographie gereinigt wird.

Ausbeute:

Rohausbeute: 478 mg (95,6%)

Das Öl wurde dickschichtchromatographisch gereinigt;

Fließmittel: CHCl₃/CH₃OH/6N-NH₃ (180/20/2)

Rf = 0,43-0,57

Auftragemenge: 320 mg

Ausbeute: 120 mg (35,9%)

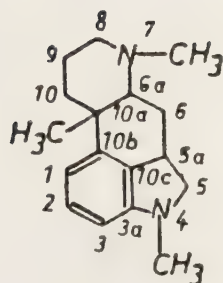
zähes, braunes Öl

DC: Rf=0,71 (Fl. 6)

Massenspektrum: $C_{17}H_{24}N_2$

MG: 256,4

$M^+ = 256$



1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,35-6,23 (m, 3 H, aromatische Protonen am Indolin)

3,87-1,24 (m, 12 H, aliphatische Protonen,
darunter bei

a) 2,72, N-CH₃ am Indolin

b) 2,30, N-CH₃)

1,10

(s, 3 H, CH₃)

^{13}C -NMR-Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	berechnet	Zuordnung
1	152,88	s	150,8	10b
2	139,97	s	149,9	3a
3	131,31	s	125,1	10c
4	127,59	d	126,1	2
5	113,86	d	113,2	1
6	104,26	d	109,6	3
7	69,21	d	-	6a
8	64,67	t	-	-
9	57,61	t	-	8
10	43,71	q	-	N-CH ₃ am N-7
11	38,35	s	-	10a
12	36,93	q	-	N-CH ₃ am N-4
13	36,47	t	-	-
14	33,65	q	-	-CH ₃
15	33,14	d	-	5a
16	25,93	t	-	-
17	23,17	t	-	-

CHN-Analyse: doppeltes Methoiodid, farblose Kristalle

Fp: 252°C (aus Methanol)

	$C_{19}H_{30}N_2I_2$	MG: 540,3	
ber.:	C: 42,24	H: 5,60	N: 5,19
gef.:	C: 42,24	H: 5,57	N: 5,19

3,11-Dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,11b-octahydro-11H-
-pyrido[4,3-a]carbazol 146

a) N-Oxid

1 g (3,94 mmol) 134 wird in 20 ml einer Mischung $CHCl_3$ /Ethanol= 1:1 gelöst. Zu dieser Lösung werden 2 ml 30% H_2O_2 gegeben und 18 Stunden bei 55°C gelassen. Der Überschuß an H_2O_2 wird durch Rühren mit einer katalytischen Menge 10% Pd/C während 12 Stunden zerstört. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Das erhaltene N-Oxid wird an der Luft schnell braun und sollte nicht lange aufbewahrt werden.

b) Einwirkung von Trifluoressigsäureanhydrid auf die N-Oxide

1 g N-Oxid wird in 20 ml trockenem Methylenchlorid gelöst. zu dieser auf 0°C abgekühlten Lösung werden unter N_2 -Atmosphäre 5 ml Trifluoressigsäureanhydrid zugefügt und 25 Minuten bei dieser Temperatur gelassen. Nach weiteren 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden 30 ml 2N-HCl zugefügt (Vorsicht!) und die entstandene Mischung 20 Minuten auf 70°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung neutralisiert und mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über K_2CO_3 zieht man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Das Produkt ist sehr oxidationsempfindlich und wird daher sofort weiterverarbeitet.

c) Natriumborhydridreduktion

1 g des unter b) erhaltenen Enamins wird in 20 ml Methanol gelöst. Dazu gibt man unter Rühren und Eiskühlung langsam 1 g Natriumborhydrid. Diese Mischung läßt man 12 Stunden bei Raumtemperatur Rühren. Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Zum Rückstand werden 30 ml 0,1N-NaOH gegeben und mehrmals mit $CHCl_3$ extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über K_2CO_3 verdampft man das Lösungsmittel

1. Vak.. Zurück bleibt ein zähes, braunes Öl, das säulenchromatographisch gereinigt wird.

Ausbeute:

Rohausbeute: 800 mg (80%)

Das Öl wurde säulenchromatographisch gereinigt;

Fließmittel: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/6\text{N-NH}_3$ (19/1/0,1)

Auftragmenge: 500 mg

Ausbeute: 210 mg (33,6%)

zähes, gelbes Öl, das mit der Zeit amorph erstarrt

DC:

1. Olefin 134 nach *a*): $R_f=0,65$ (Fl. 6)

2. Enamin 145 nach *b*): $R_f=0,88$ (Fl. 6)

3. Cyclisierungsprodukt 146 nach *c*):

$R_f=0,73$ (Fl. 6)

Massenspektrum: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2$ MG: 254,4

$M^+ = 254$

Fl. 6



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum:

δ (ppm) = 7,64–6,90 (m, 4 H, aromatische Protonen)

3,60 (s, 3 H, N-CH_3 , N-11 am Indol)

3,15–1,60 (m, 12 H, aliphatische Protonen,
darunter bei 2,28 s für N-CH_3)

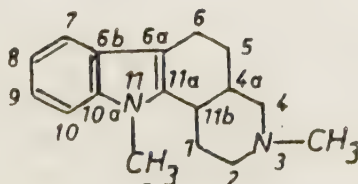
CHN-Analyse: Hydrochlorid, nadelförmige, gelbe Kristalle

Fp: 343°C (aus Methanol), (Zersetzung)

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Cl}$ MG: 290,84

ber.: C: 70,21 H: 7,97 N: 9,63

gef.: C: 70,26 H: 7,89 N: 9,64



¹³C-NMR-Spektrum:

Signal-Nr.	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	berechnet	Zuordnung,
1	139,16	s	137,6	10a
2	137,25	s	135,5	11a
3	126,92	s	130,9	6b
4	120,71	d	120,7	8
5	118,65	d	118,8	9
6	117,98	d	118,4	7
7	108,53	s	105,5	6a
8	108,47	d	108,7	10
9	62,25	t	-	-
10	56,04	t	-	-
11	47,13	q	-	N-CH ₃ an N-3
12	35,56	d	-	-
13	32,05	d	-	-
14	29,29	t	-	-
15	29,02	q	32,1	N-CH ₃ an N-11
16	24,60	t	-	-
17	21,27	t	-	-

3-Indolyl 3-(4-methylpyridyl)keton 160a) Indolylmagnesiumbromid 159

In einem 250 ml Dreihalskolben überschichtet man 2 g trockene Mg-Späne mit 20 ml absolutem Ether. Danach werden 9 g (82,5 mmol, 6,16 ml) Ethylbromid in 20 ml absolutem Ether gelöst. Man gibt ohne Rühren auf einmal etwa 1/10 der etherischen Halogenidlösung zu den mit Ether überschichteten Mg-Spänen. Beim "Anspringen" trübt sich die Lösung und beginnt zu sieden. Anschließend wird die restliche Halogenidlösung so langsam zugetropft, daß die Mischung nur schwach siedet (etwa 15 Minuten). Zu dieser Lösung tropft man bei -10°C (Eis/Kochsalz-Mischung) während 10 Minuten 9,65 g (82,5 mmol) Indol gelöst in 50 ml absolutem Ether und läßt anschließend noch 30 Minuten bei Raumtemperatur Rühren.

b) Gemischtes Anhydrid 163 und nachfolgende Umsetzung
mit Indolylmagnesiumbromid 159

Zu einer Suspension von 5 g (36,8 mmol) 4-Methyl-3-pyridin-carbonsäure in 80 ml absolutem Methylenchlorid wird 3,72 g (36,8 mmol, 5,12 ml) Triethylamin zugefügt. Während einer Zeit von 10 Minuten wird anschließend in einem Eisbad bei 0°C 4 g (36,8 mmol, 3,52 ml) Chlorameisensäureethylester dazugegeben. Es bildet sich hierbei eine gelbe Suspension. Zur vollständigen Bildung des gemischten Anhydrids 163 wird diese Lösung noch 30 Minuten bei 0°C gerührt. Bei -70°C (Aceton/Trockeneis) wird das gemischte Anhydrid 163 schnell zu dem unter a) hergestellten Indolylmagnesiumbromid gegeben. Dabei bildet sich eine gelb-braune Fällung. Diese Suspension wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach mit gesättigter NH_4Cl -Lösung hydrolysiert. Die entstandene Mischung wird mehrmals mit CHCl_3 extrahiert. Diese Chloroformphase wird anschließend dreimal mit je 150 ml 2N-HCl ausgeschüttelt. Die saure, wässrige Phase wird mit 2N-NaOH wieder alkalisiert und dreimal mit je 100 ml CHCl_3 extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über K_2CO_3 wird das Lösungsmittel i.Vak. verdampft. Es verbleibt ein gelber, fein kristalliner Feststoff, der aus Aceton umkristallisiert werden kann.

Ausbeute: 1,45 g (7,4%)

(bezogen auf eingesetztes Indol)

farblose, feine Kristalle

Fp: 198°C (aus Aceton)

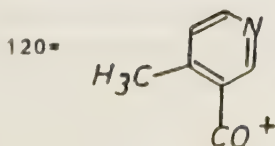
DC: Rf=0,41 (Fl. 7)

IR: 1615 cm^{-1} (C=O)

extrem niedrige Frequenz für die Carbonylbande, da der Normalbereich für Ketone bei 1775-1650 cm^{-1} liegt;

Massenspektrum: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ MG: 236,4

$\text{M}^+ = 236$



^1H -NMR-Spektrum: (d_6 -DMSO)

$\delta(\text{ppm}) = 8,93\text{--}8,50$ (m, stark verbreitertes s, 2 H, α -Pyridinprotonen)
 $8,50\text{--}7,13$ (m, 6 H, β -Pyridinproton und 5 aromatische Protonen)
 $3,90\text{--}3,00$ (breites s, 1 H, N-H, durch D_2O austauschbar)
 $2,37$ (s, 3 H, CH_3)

CHN-Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$	MG: 236,28
ber.: C: 76,25	H: 5,12 N: 11,86
gef.: C: 76,16	H: 5,40 N: 11,68

Pharmakologische Testung

Allgemeines

Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden benutzt: männliche NMRI-Mäuse, ein Anzuchtsstamm der Fa. SAVO-Ivanovas GmbH, Kisslegg/Allg. (Gewicht 15-30,0 g).

Haltung in Gruppen von 5-6 Tieren in Makrolon-Käfigen (Größe 2) unter Laborbedingungen.

Die Tiere wurden randomisiert und einem Licht-Dunkel-Wechsel im 12-Std.-Rhythmus unterworfen (0800-2000 h).

Standardfutter Altromin^R und Wasser standen bis zum Versuchsbeginn zur Verfügung.

Substanzverabreichung

Die Substanzen wurden (als Hydrochloride) in einem Volumen von 10 ml/kg KG verabreicht. Als Träger diente physiologische NaCl-Lösung. Bei Substanzen in Salzform beziehen sich die Dosierangaben auf die jeweiligen Salze.

Statistik

Mittelwerte werden mit dem mittleren Fehler des Mittelwertes angegeben ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$), ED_{50} -Werte wurden nach Litchfield und Wilcoxon¹¹⁹⁾ ermittelt. Dabei wurden die Substanzen in vier Dosen geprüft ($p \leq 0,005$).

Beschreibung der Versuchsanordnung

Verhaltenstest nach Irwin¹²⁰⁾

Die Tiere wurden nach i.p.-Applikation der Prüfsubstanzen bis zum Exitus, sonst 1 h lang beobachtet. Dabei wurde ihr Verhalten nach Parametern beurteilt, wie sie aus Tabelle 10 hervorgehen (Dosen: 300 mg/kg u. 100 mg/kg KG, 3 Tiere/Dosis).

Messung der Spontanmotilität

Die Messung der Spontanmotilität erfolgt mit dem neuentwickelten, mikrocomputergesteuerten Meßsystem RBM 3 der Firmen MSE-München und INTRON-Münsing. Das System RBM 3 besteht aus vier Meßboxen, einem angeschlossenen Rechner sowie einem Drucker. Für den Test werden die behandelten Tiere in ihren gewohnten Standardkäfigen (mit Gitteraufsatz, Futter und Wasser) in die Meßboxen eingestellt. Dort ist ein weitgehend homogenes

elektromagnetisches Hochfrequenzfeld geringer Intensität vorhanden. Die Bewegung der Tiere erzeugt eine auf dem Dopplereffekt beruhende Frequenzänderung, deren Dauer und Stärke auswertbare Impulse produziert. Die Anzahl der Impulse pro vorgegebenem Zeitintervall und vorgewählter Empfindlichkeit (8 Dämpfungsstufen) sind ein direktes Maß für die Motilität. Der Versuch wird von dem angeschlossenen Rechner überwacht, der die Anzahl der jeweils gemessenen Impulse in den vorprogrammierten Zeitabständen für eine Auswertung nach dem Test speichert. Die Auswertung selbst erfolgt durch den angeschlossenen Drucker in Form von durch den Rechner ermittelten Wirkungsquotienten. Einer der Vorteile dieses Verfahrens ist die "isolierte Motilitätsmessung", bei der eine Beeinflussung der Tiere durch Käfigwechsel, Licht etc., wie dies bei der Methode nach Dews¹²⁵⁾ der Fall ist, vermieden wird; ferner wird eine Registrierung der Meßwerte ermöglicht, die unabhängig von der Anwesenheit des Versuchspersonals und der Tageszeit ist.

Die Versuchsanordnung besteht aus einem Kontrollversuch, bei dem die Motilität der Tiere nach Behandlung mit dem jeweiligen Lösungs- bzw. Suspensionsmittel gemessen wird. 24 Stunden später erfolgt eine erneute Messung der Motilität nach Behandlung mit den zu untersuchenden Verbindungen (Hauptversuch).

Der Wirkungsquotient WQ ergibt sich als Quotient der Impulse aus Hauptversuch und Kontrollversuch.

Nach dieser Definition bedeutet

$WQ < 1$ = Dämpfung der Motilität

$WQ > 1$ = Erhöhung der Motilität

$WQ = 1$ = ohne Einfluß auf die Motilität

Die Beurteilung der Spontanmotilität ist - mit Einschränkungen - praktikabel.

Tabelle 15 zeigt die Mittelwerte ($\pm$ S.E.M.) von mit physiologischer NaCl-Lsg. behandelten Tieren (11 Gruppen à 6 Tiere).

Tabelle 15 : 0,9 %ige NaCl-Lsg. im Motilitätstest

WQ nach 30 min	60 min	90 min	120 min
1,0 ($\pm$ 0,21)	1,02 ($\pm$ 0,24)	1,04 ($\pm$ 0,27)	1,06 ($\pm$ 0,3)

Wirkungsquotienten zwischen 0,7 und 1,3 wurden nur als dämpfend bzw. steigernd auf die Motilität interpretiert, wenn durch weitere Untersuchungen eine Dosis-Wirkungsbeziehung erhalten wurde (20 Tiere/Dosis, Ermittlung der WQ nach 30, 60, 90 und 120 min.).

Essigsäure-(writhing)-Test ¹²¹⁾

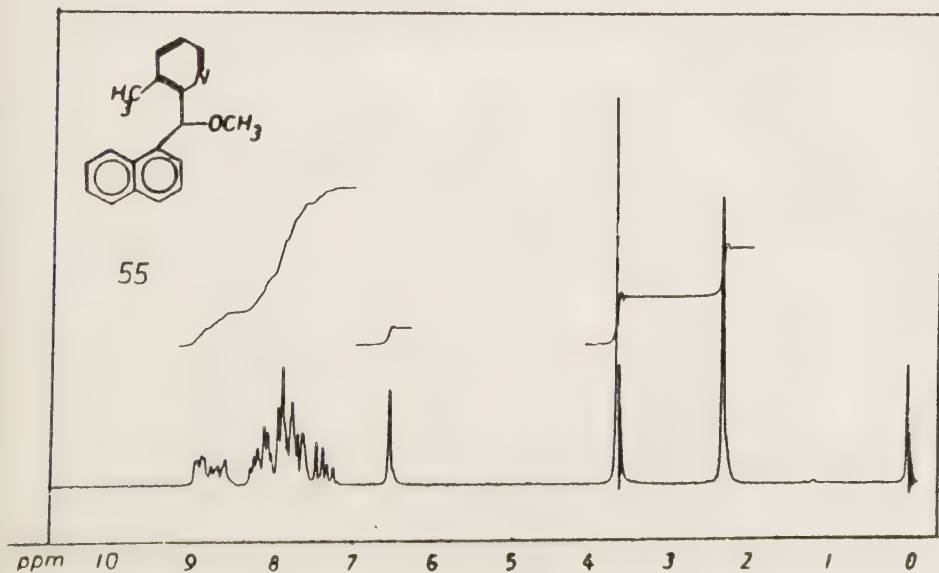
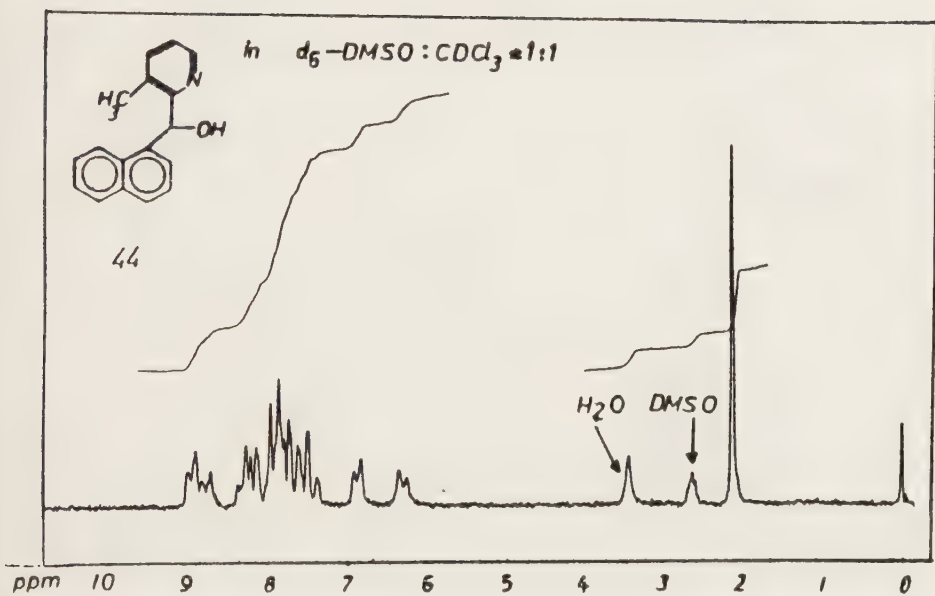
Die als "writhing" bezeichneten typischen Streckbewegungen von Mäusen wurden durch i.p.-Applikation einer 0,6 %igen Essigsäure-Lösung erzeugt. 30 Minuten zuvor war den Tieren die zu untersuchende Substanz s.c. appliziert worden.

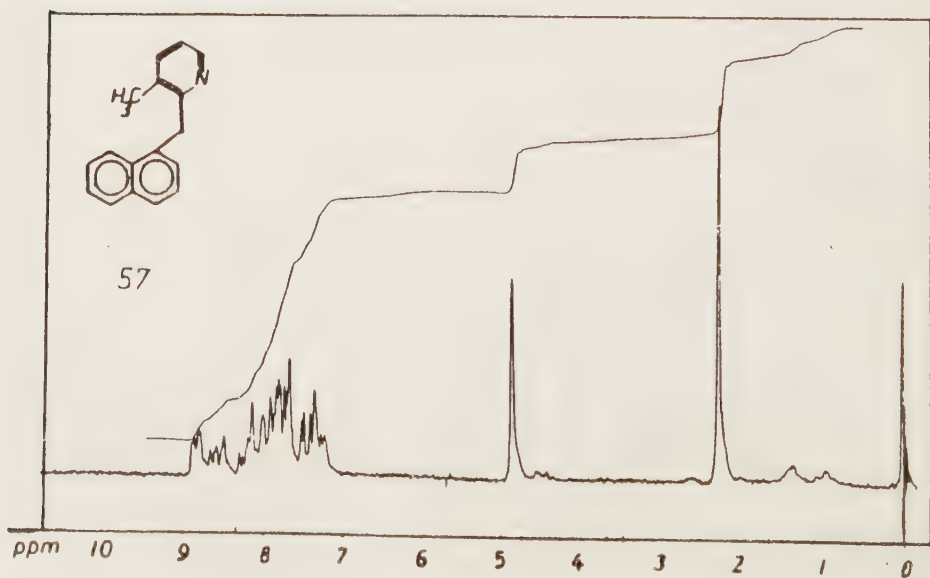
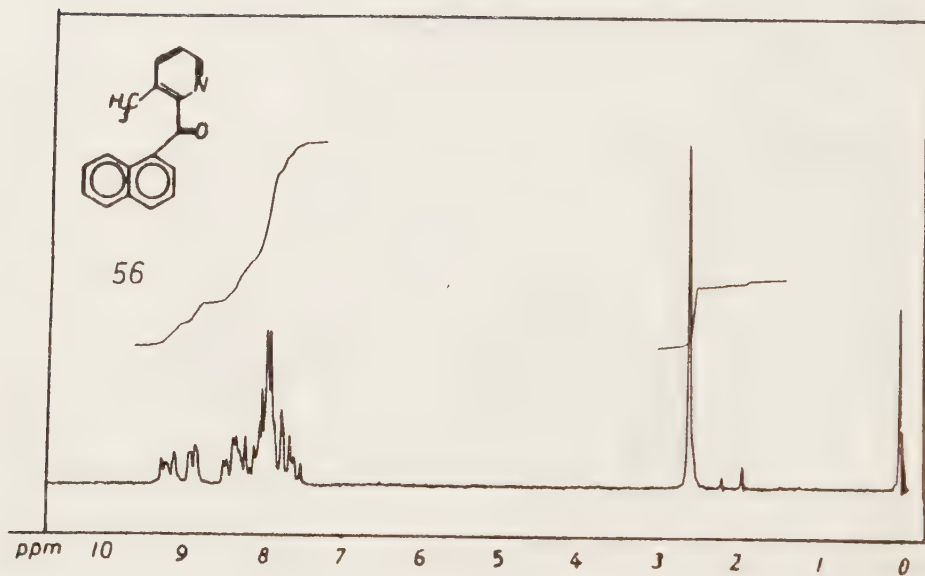
3 Minuten nach der Applikation der Essigsäure-Lösung wurde für einen Zeitraum von 10 Minuten die Gesamtzahl der Streckbewegungen erfaßt. Aus der Abnahme der Streckreaktionen unter der Substanzeinwirkung im Vergleich zu nicht behandelten Kontrollgruppen wurde die prozentuale Hemmwirkung ermittelt. ED₅₀-Werte (Abnahme der Streckreaktionen auf 50 % der Kontrollgruppe) wurden graphisch ermittelt ¹¹⁹⁾ (6-15 Tiere/Dosis).

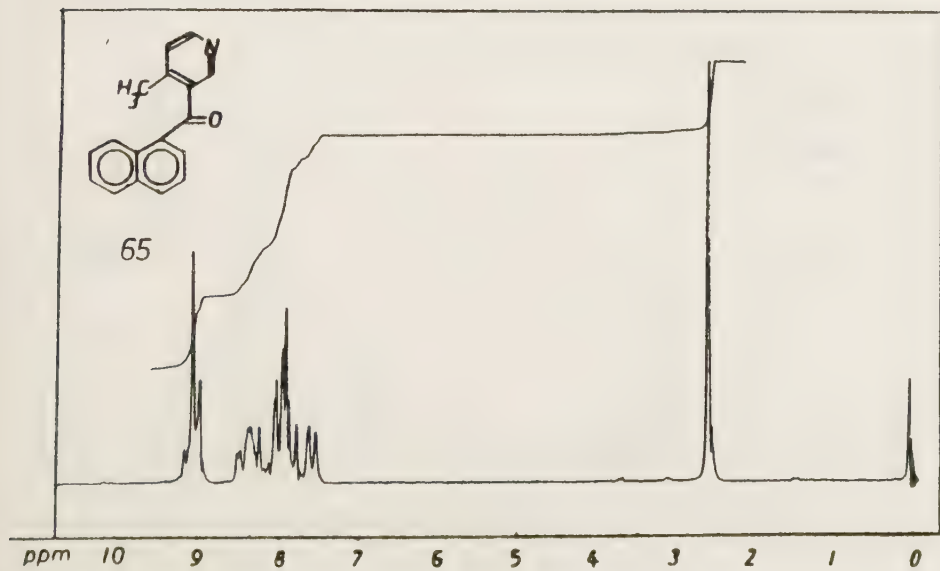
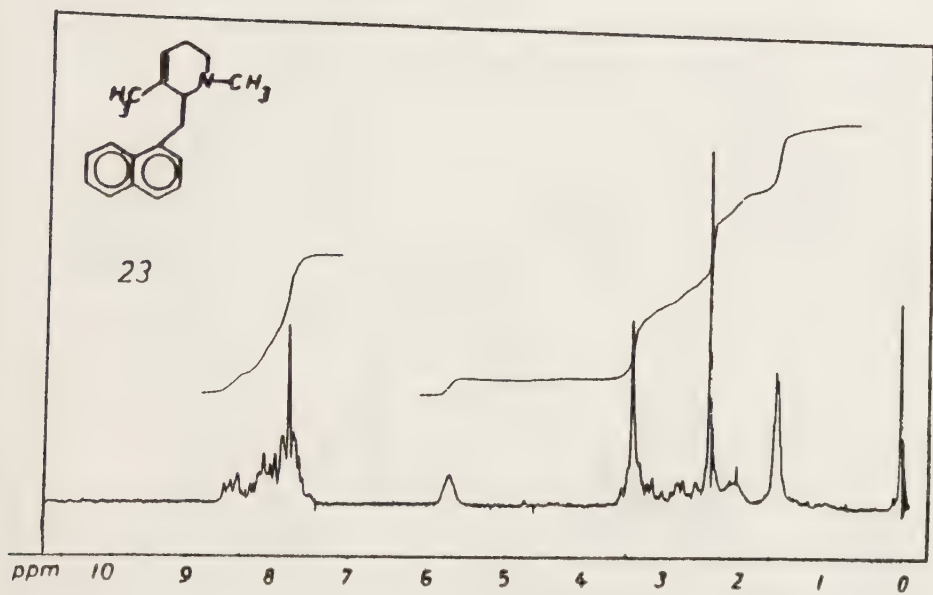
Prüfung auf Naloxon-antagonistische Wirkung im Essigsäure-(writhing)-Test

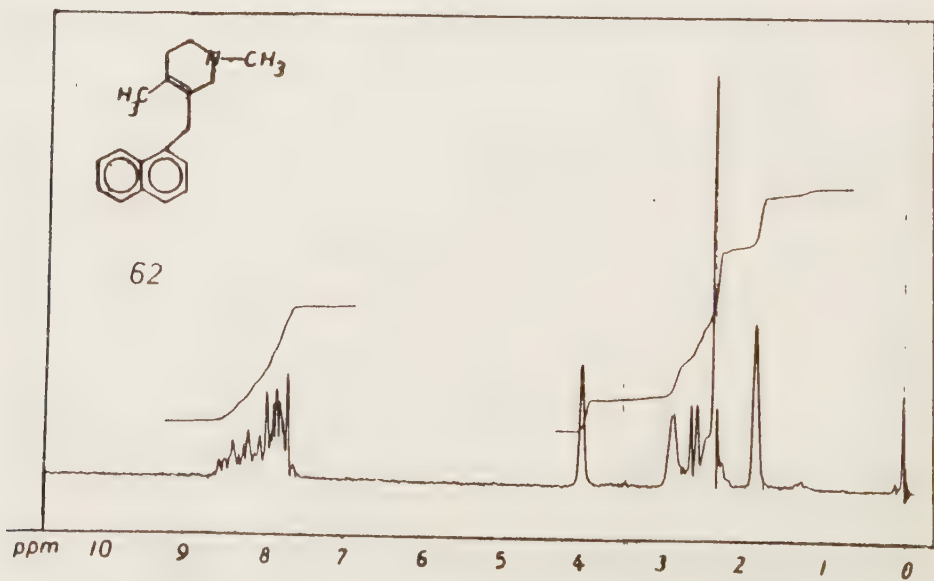
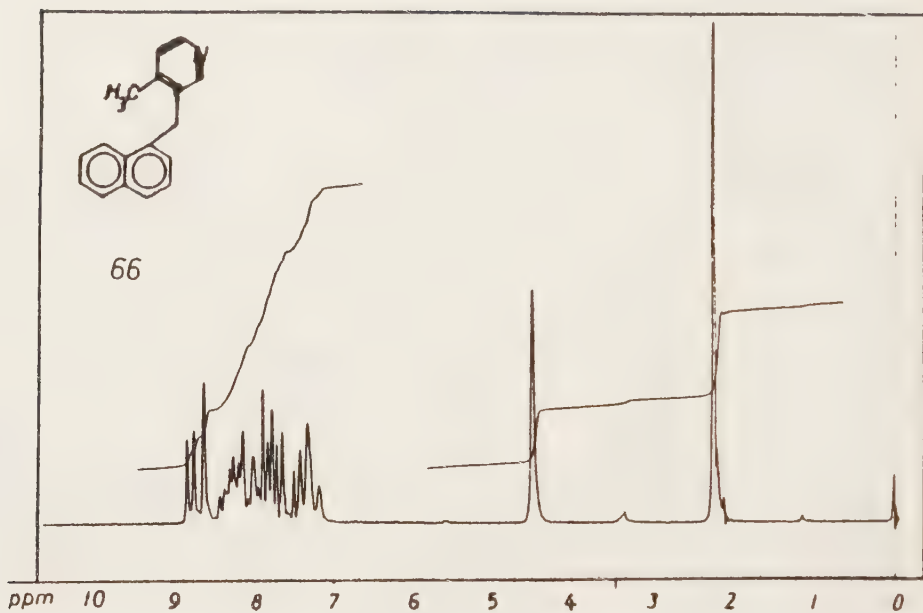
Die Tiere erhielten 20 Minuten vor s.c.-Applikation der Prüfsubstanzen 20 mg/kg Naloxon-HCl s.c. appliziert. Die anschließende Testung erfolgte wie oben beschrieben (6 Tiere/Dosis)

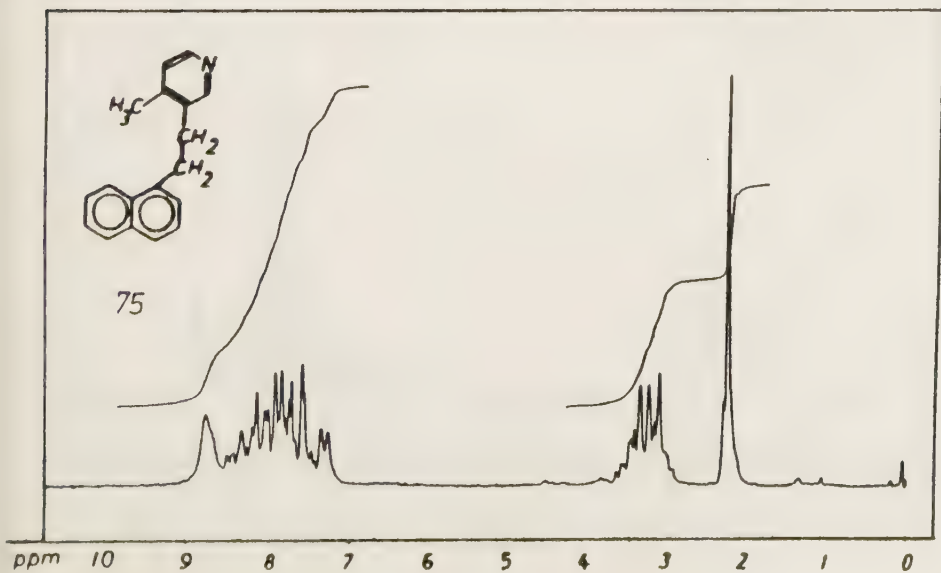
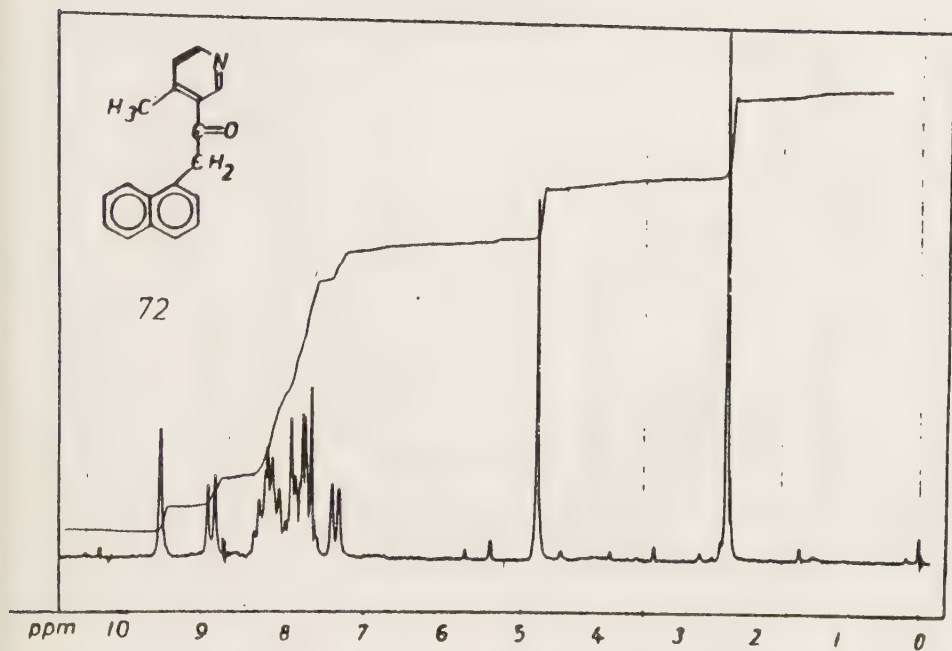
5. Spektrenanhang

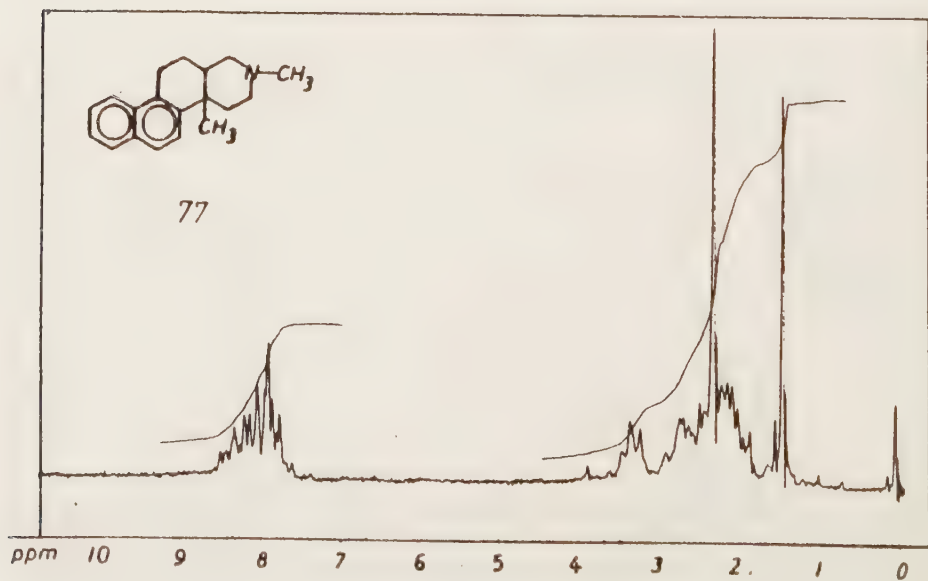
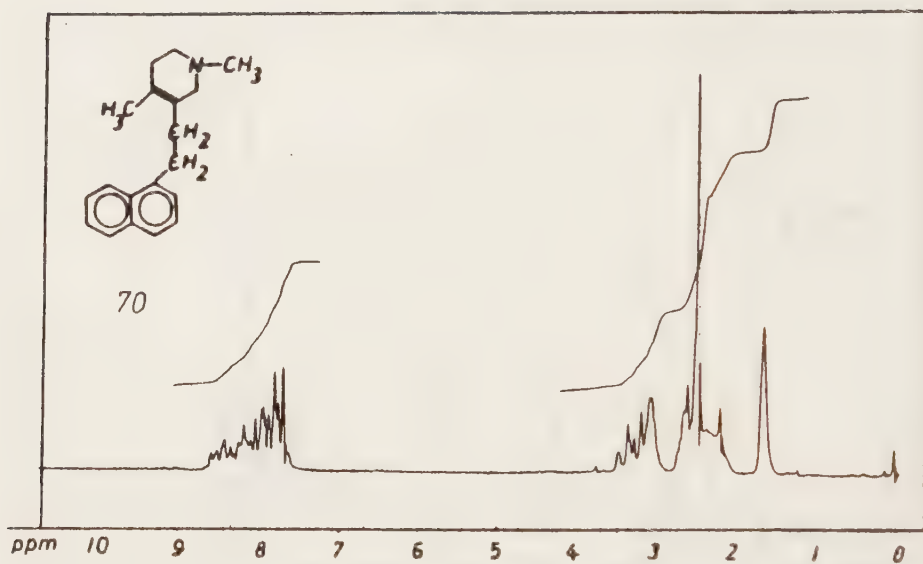


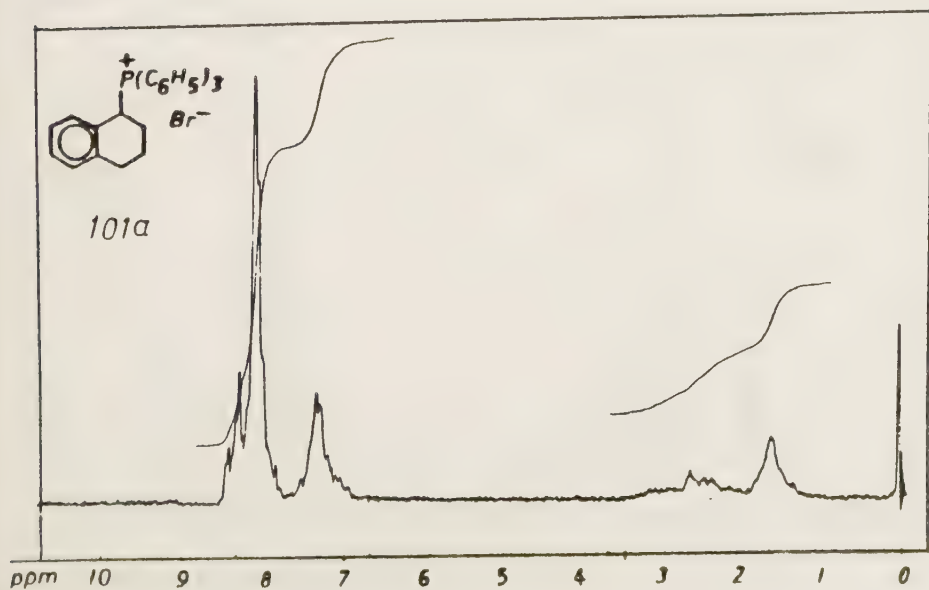
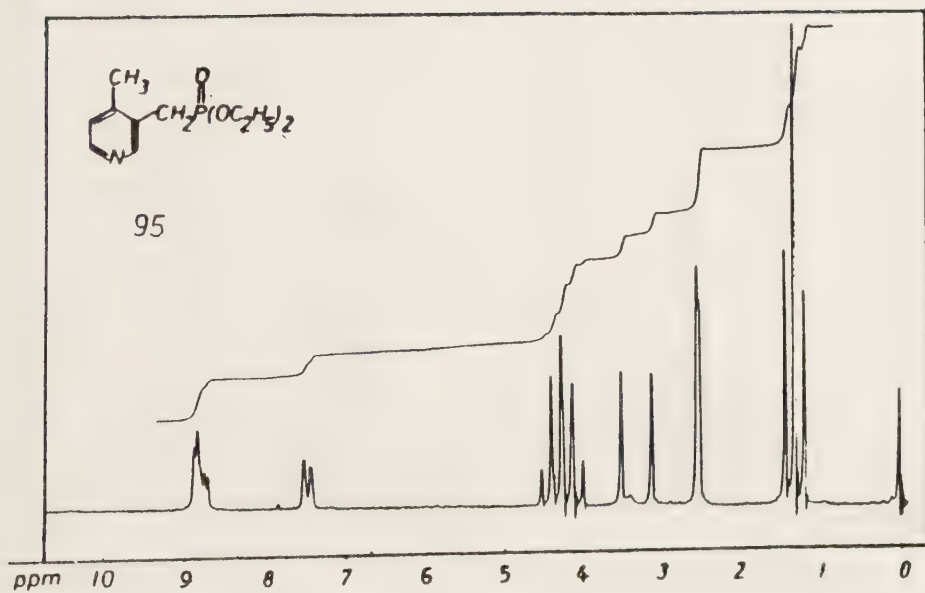


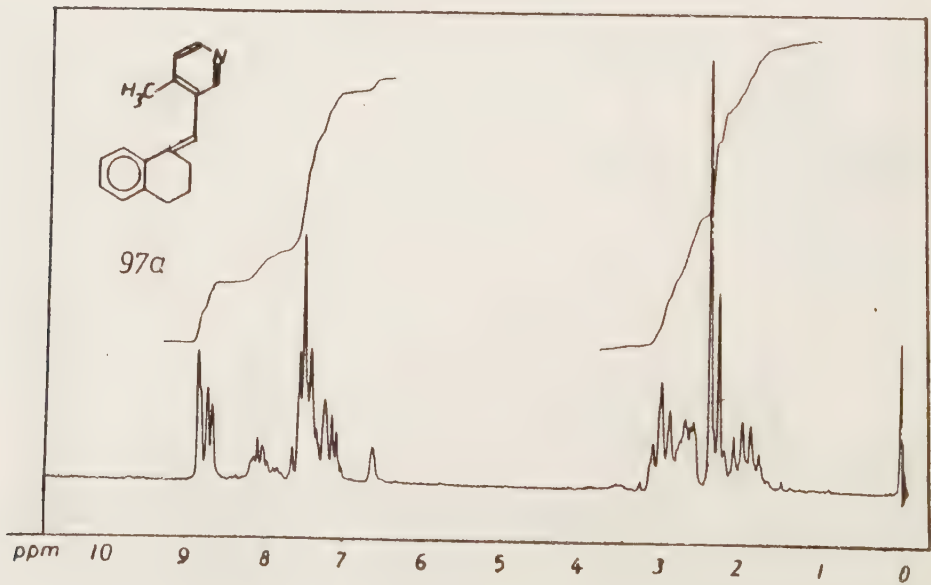
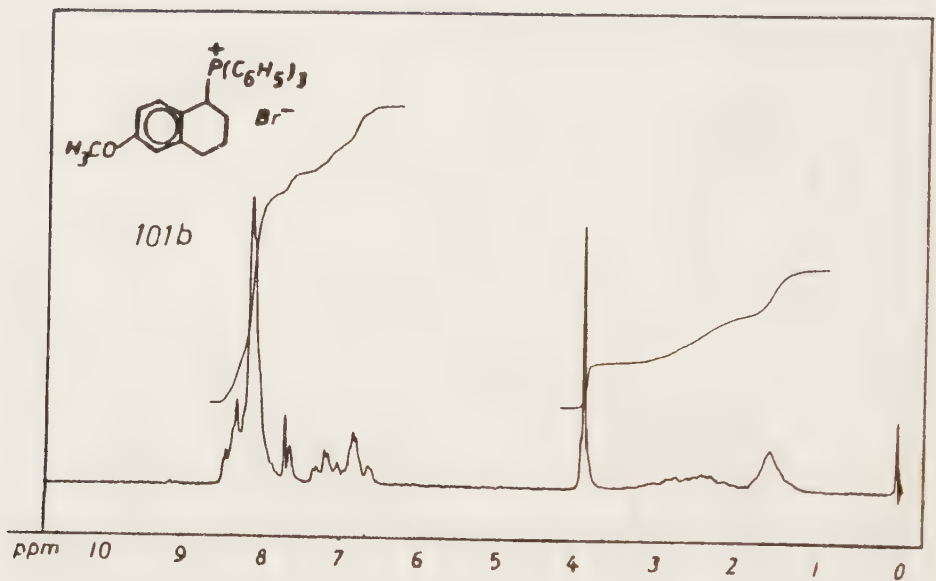


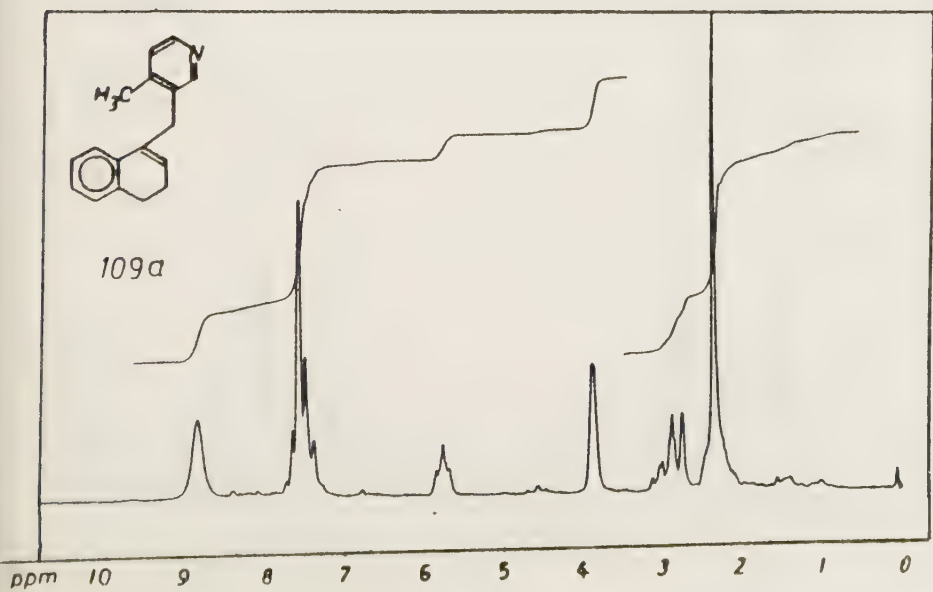
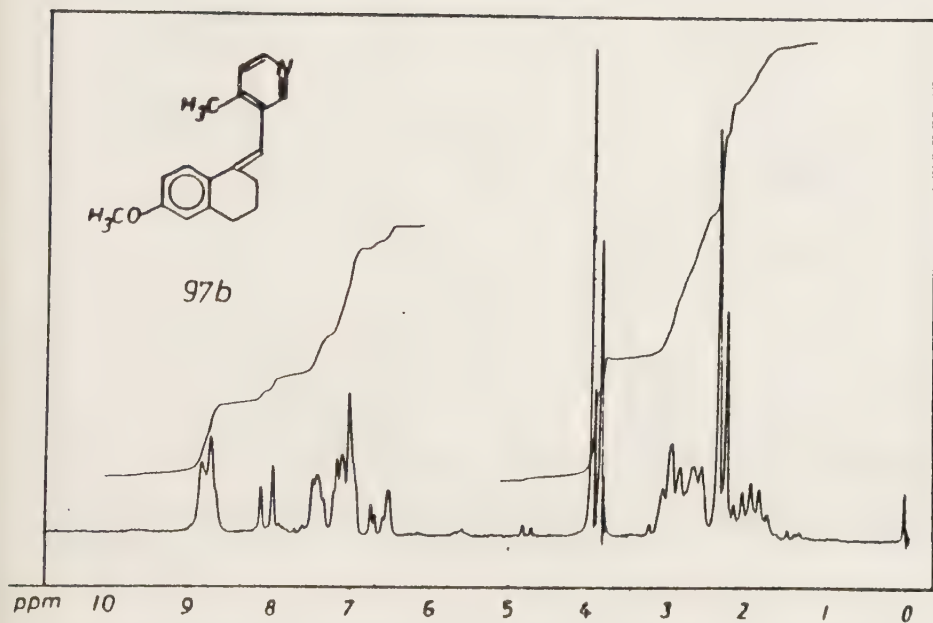


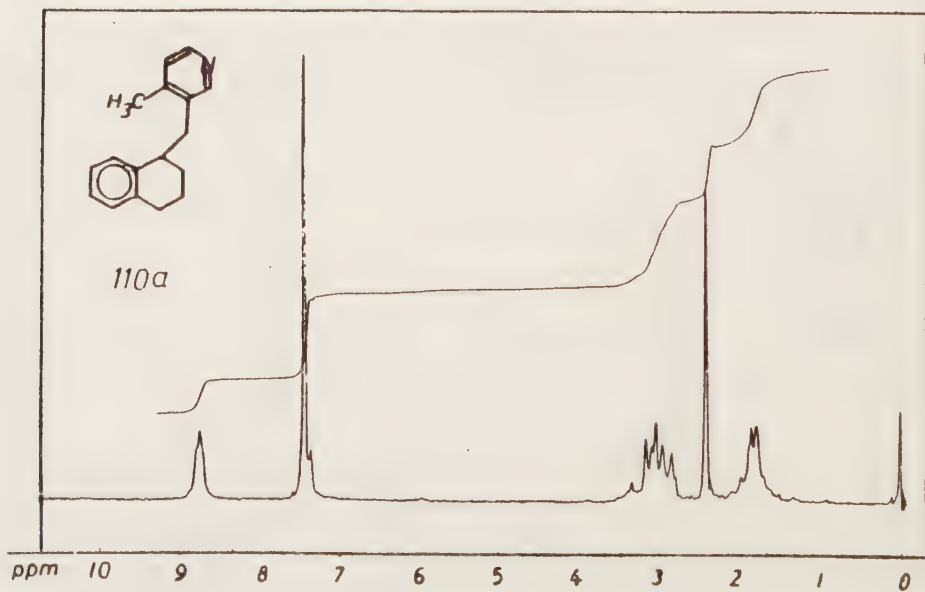
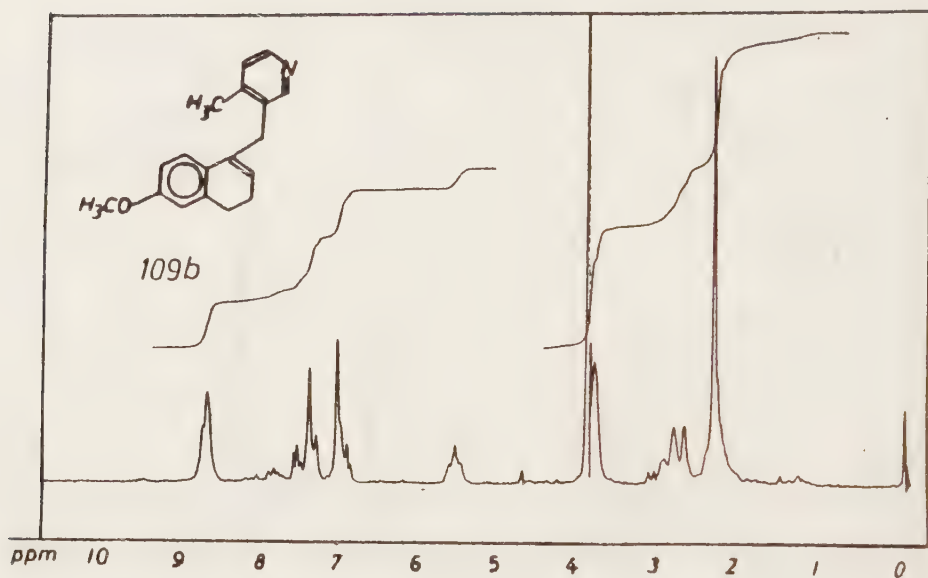


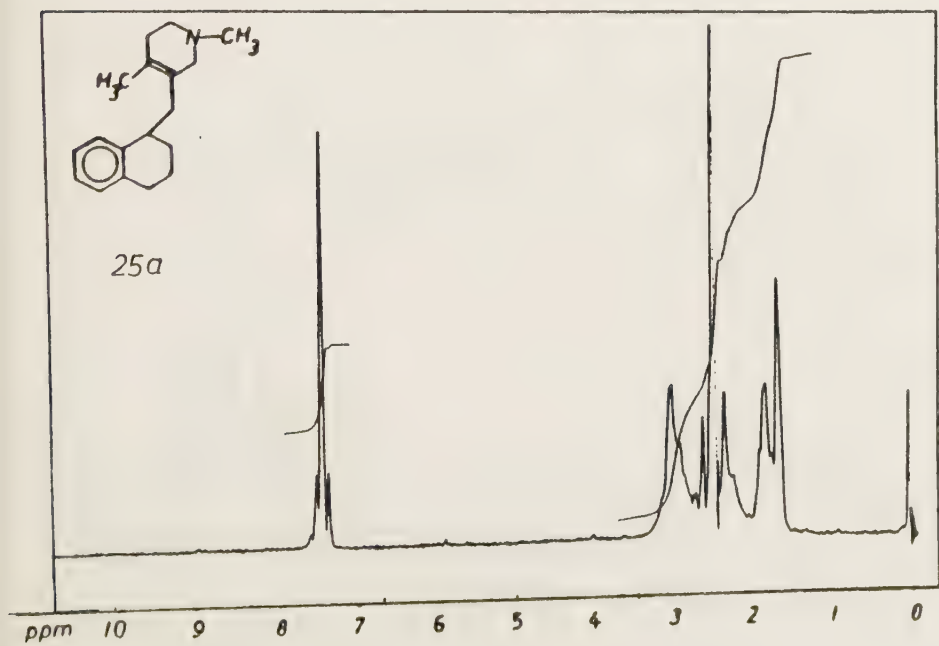
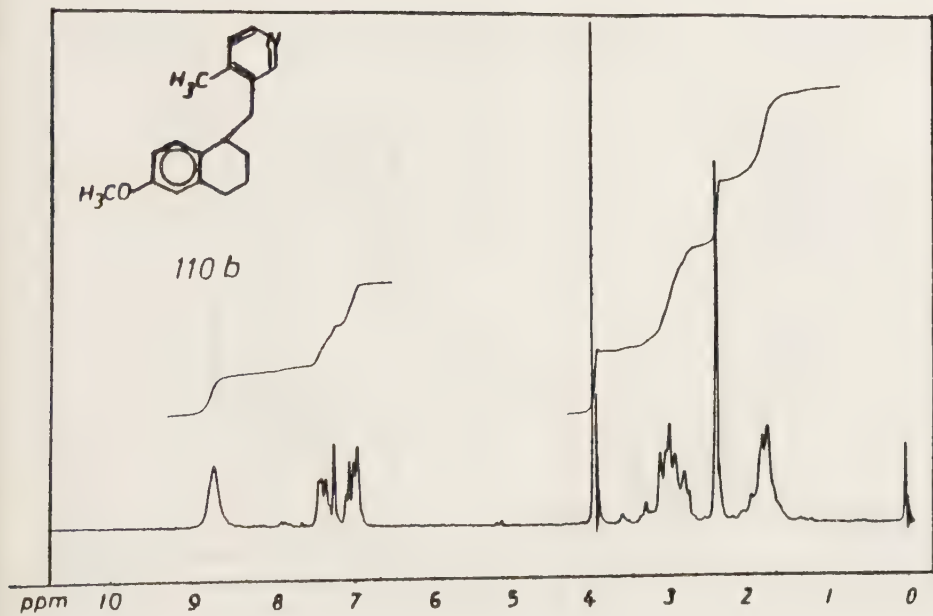


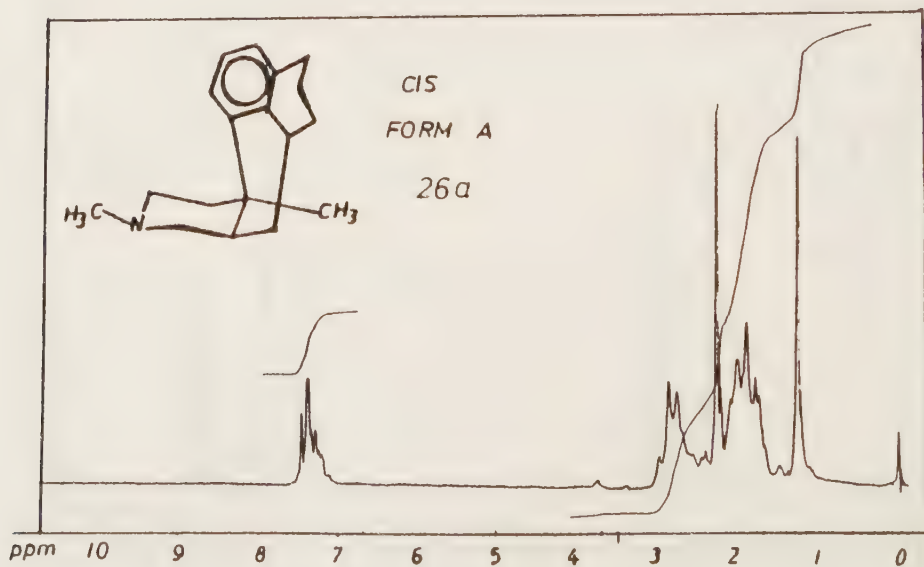
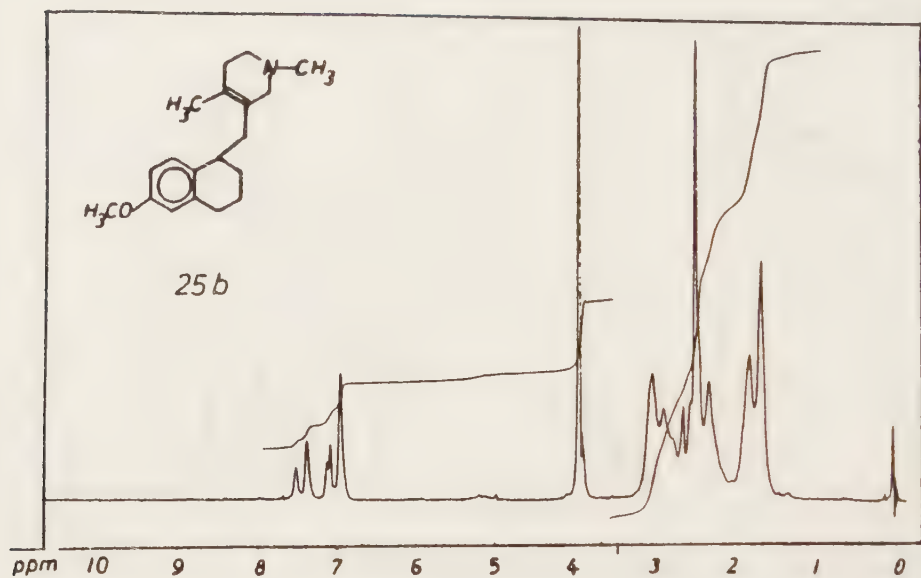


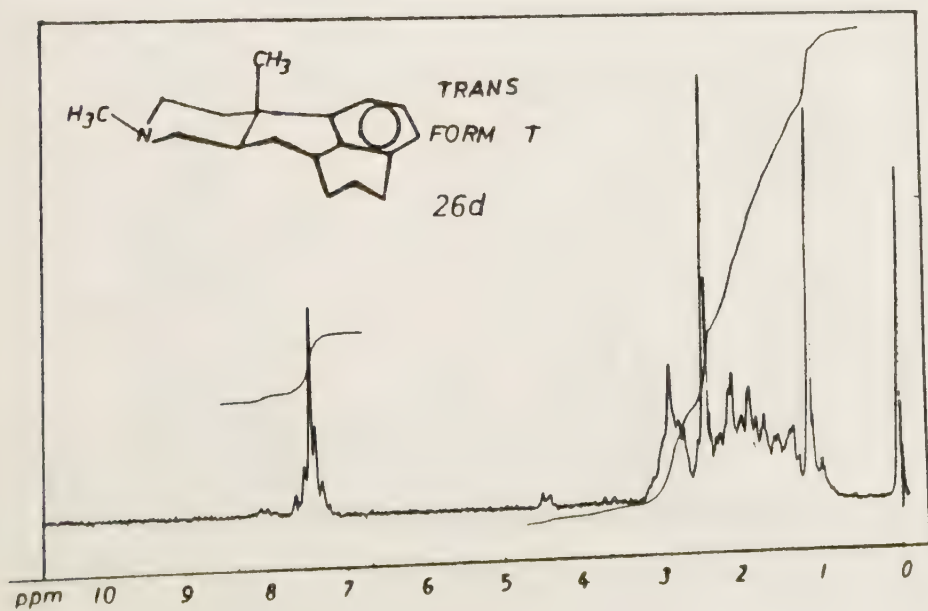
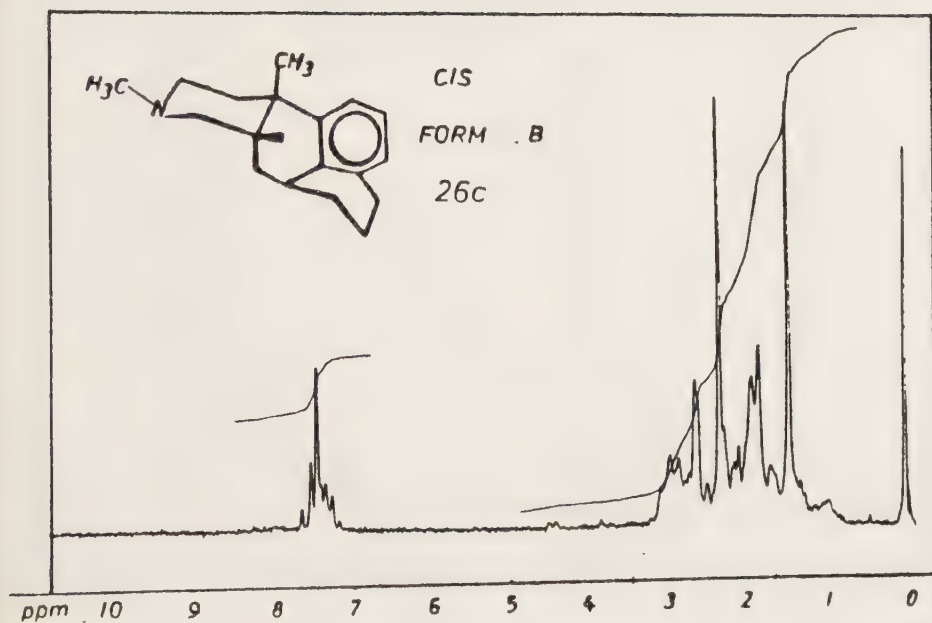


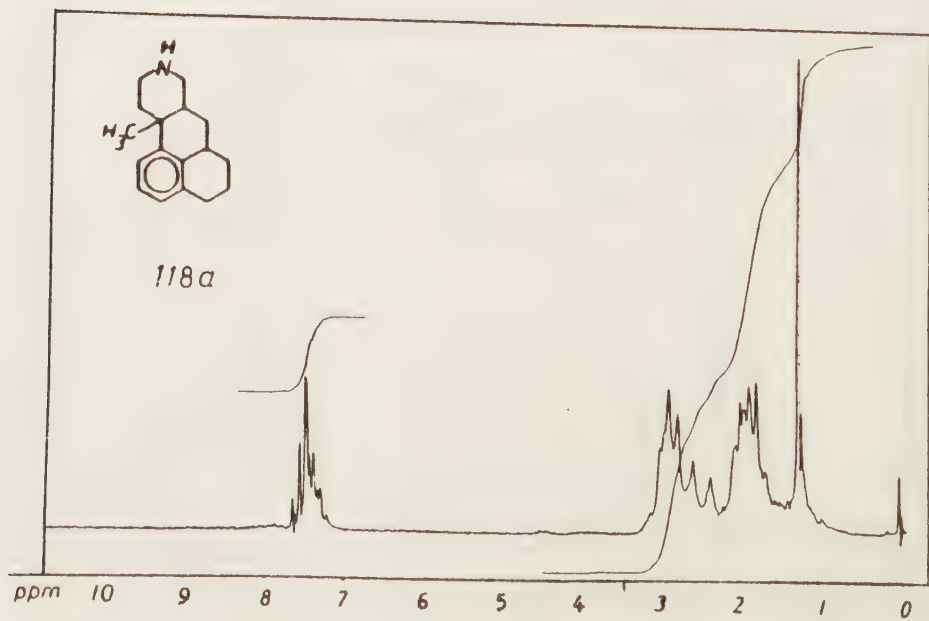
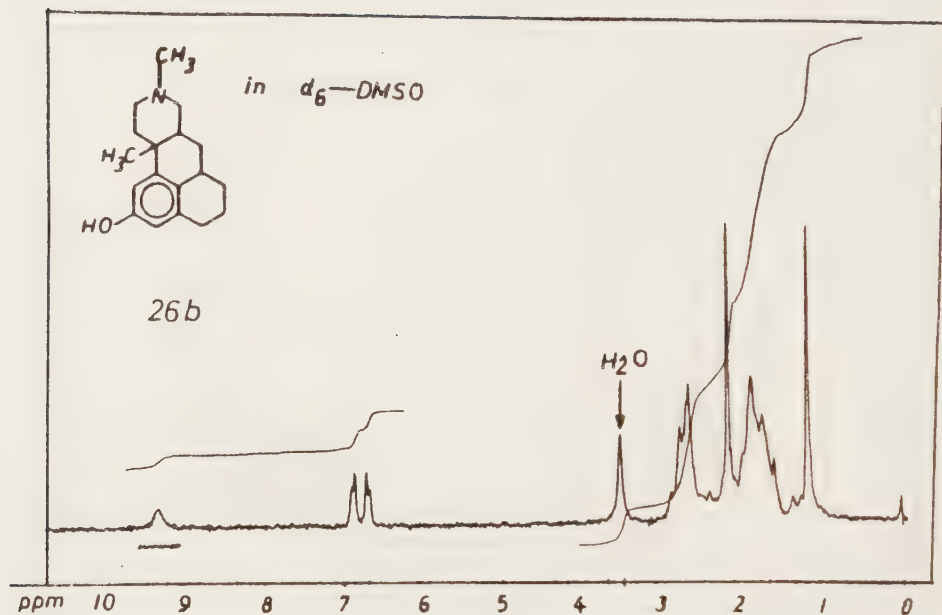


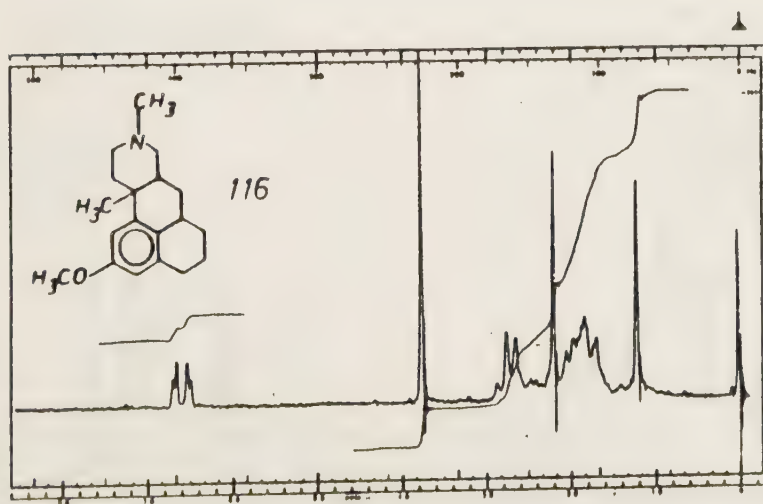
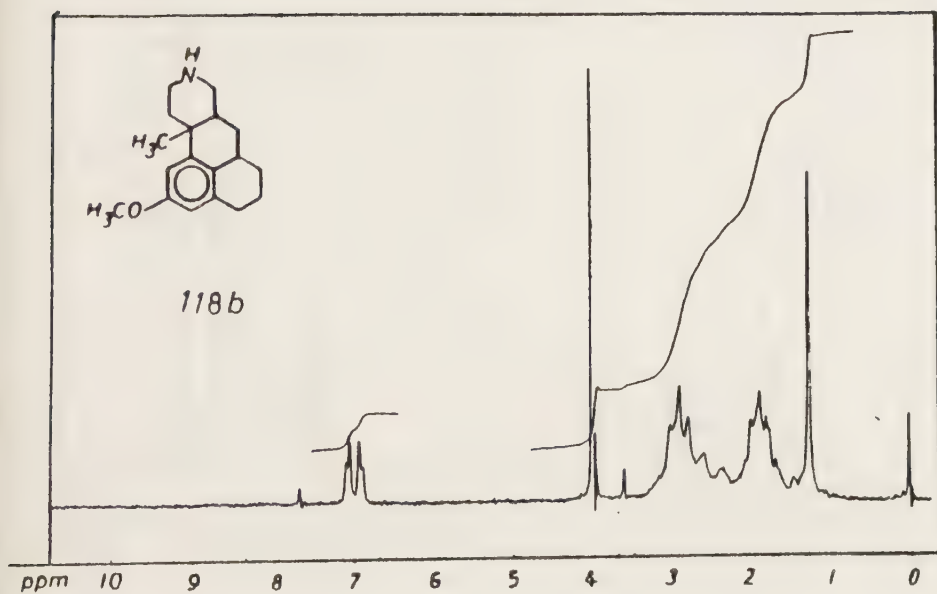


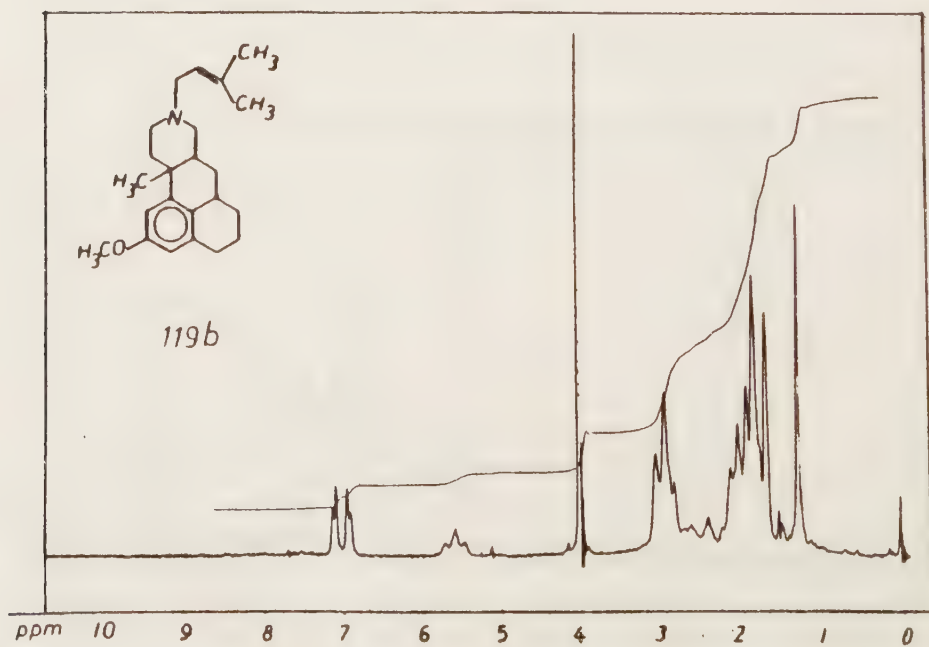
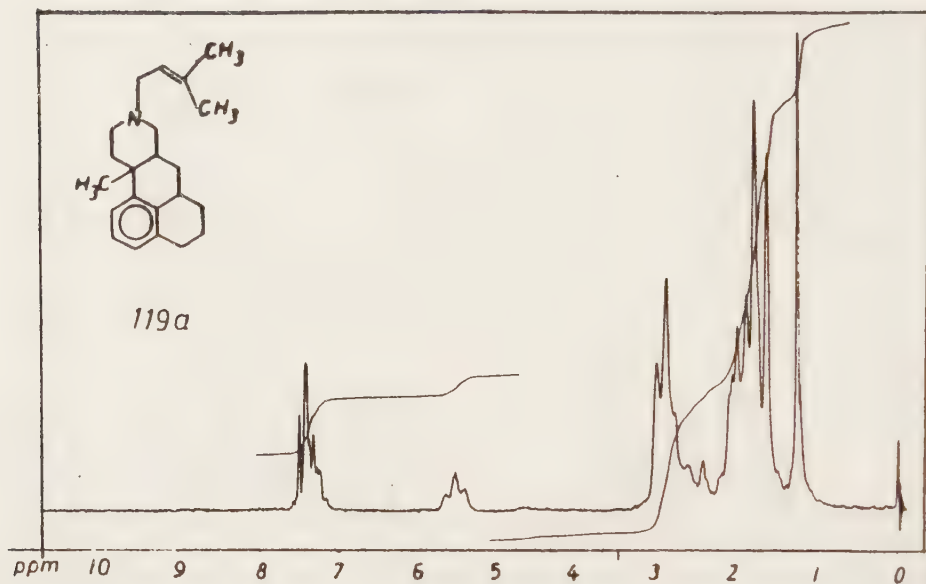


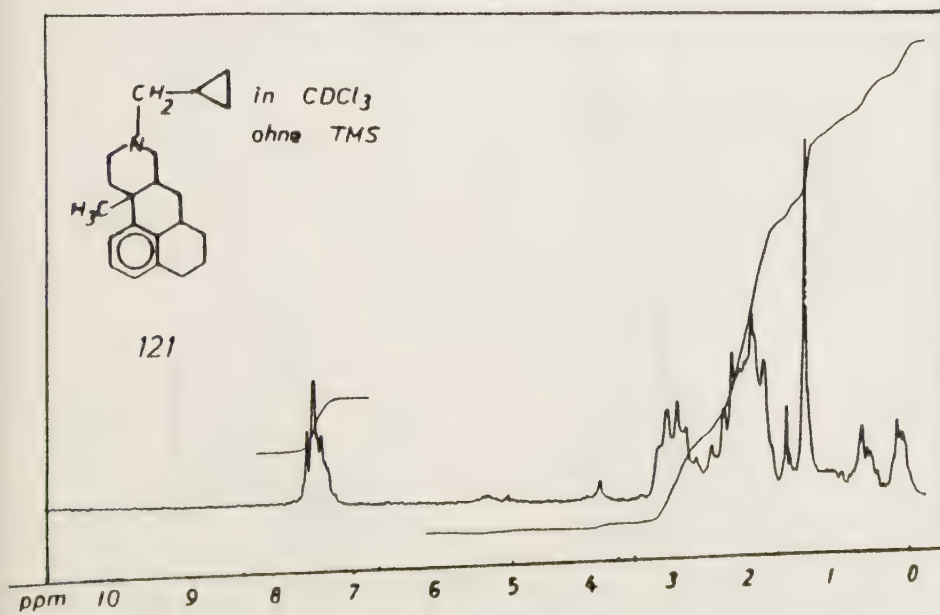
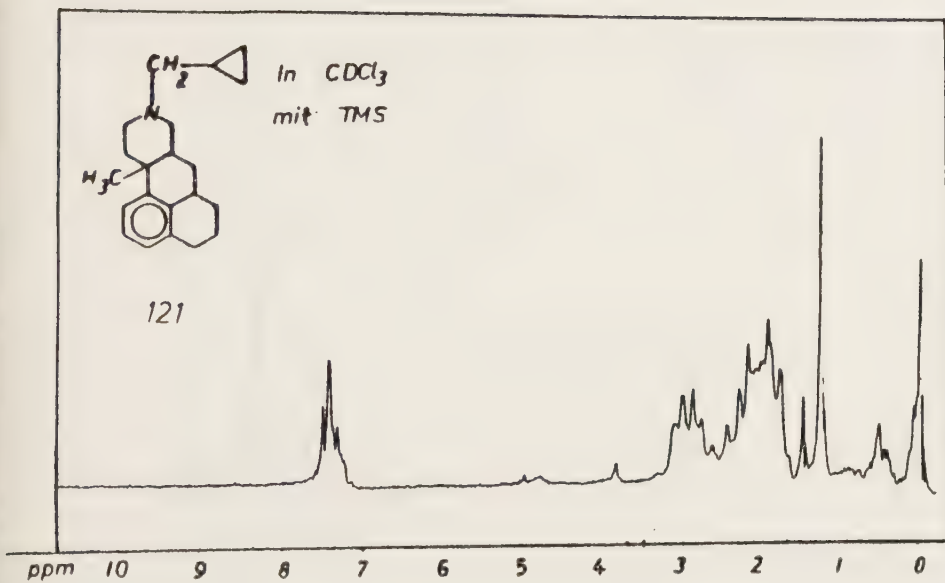


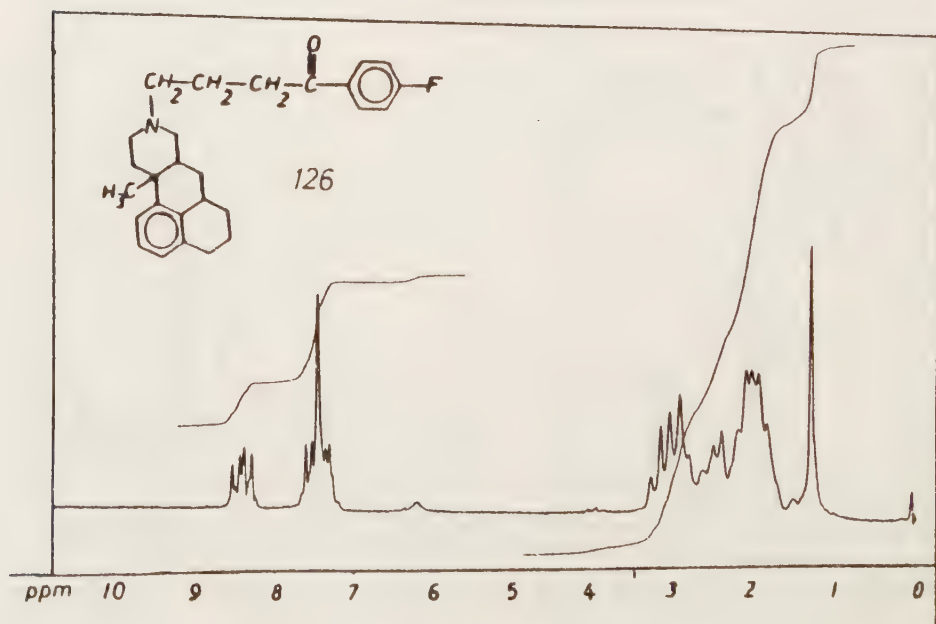
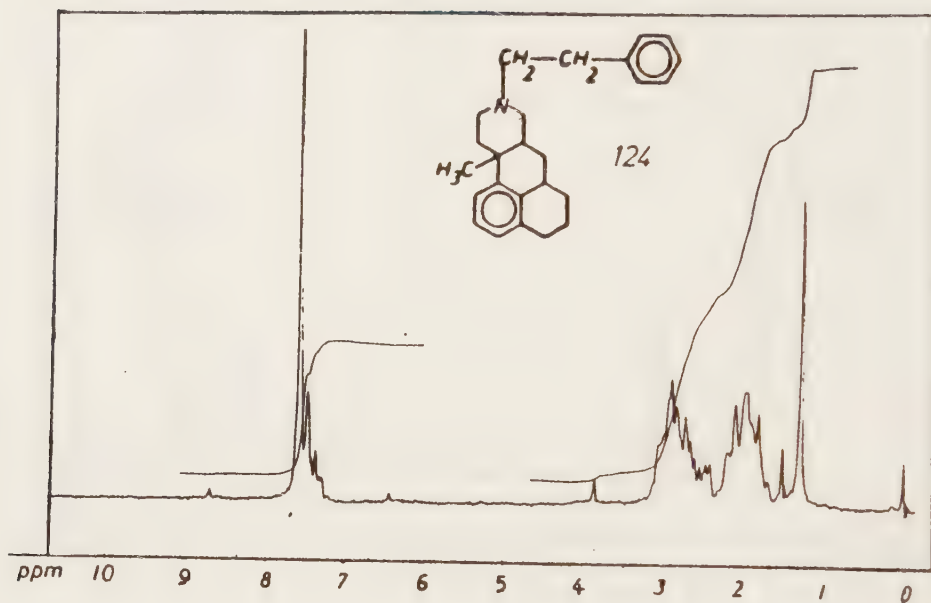


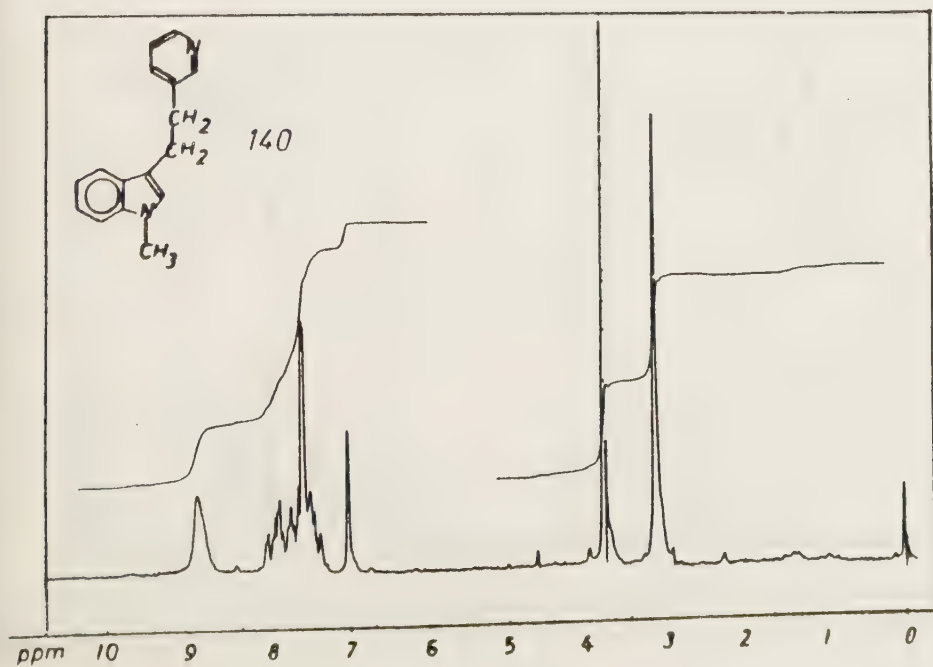
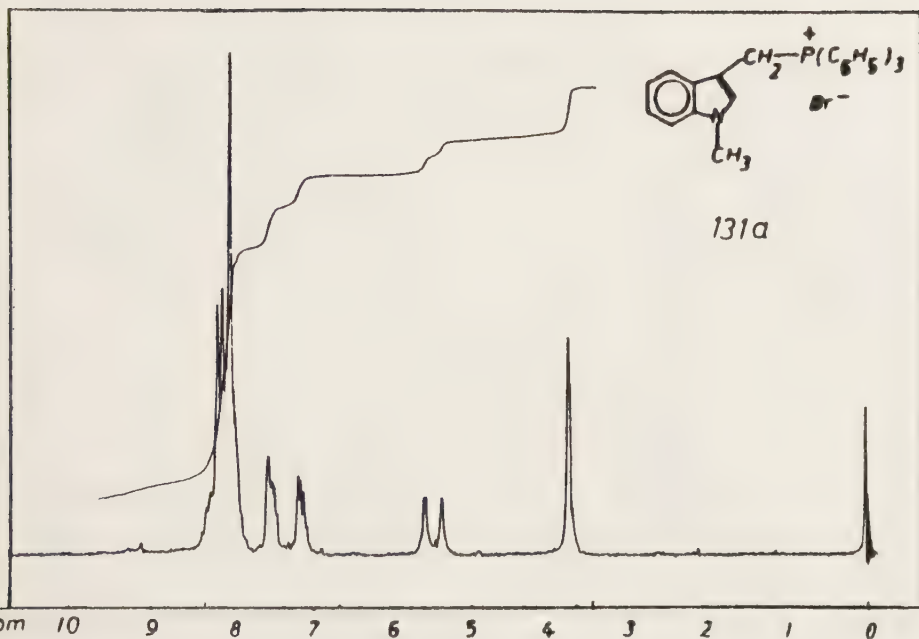


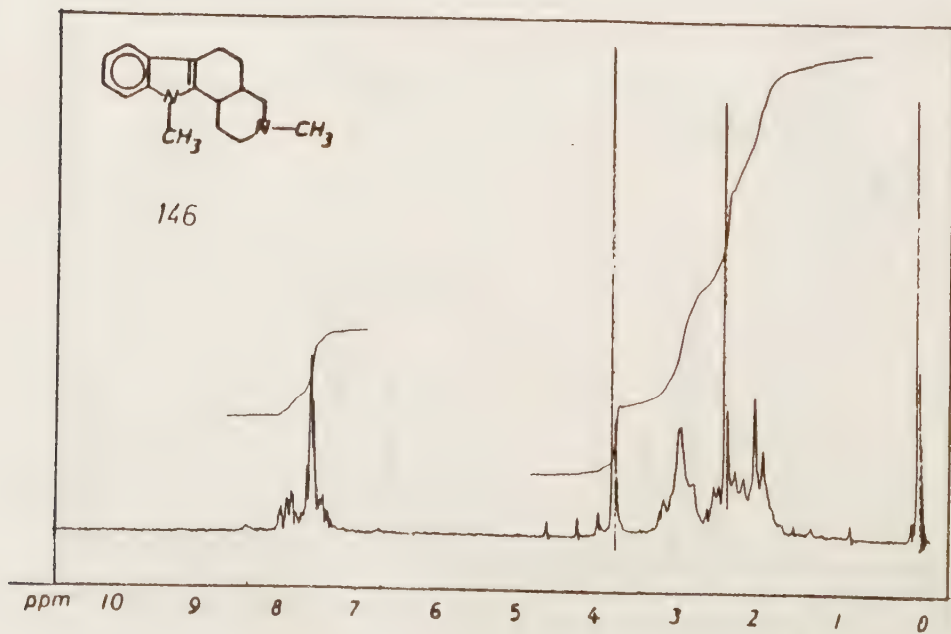
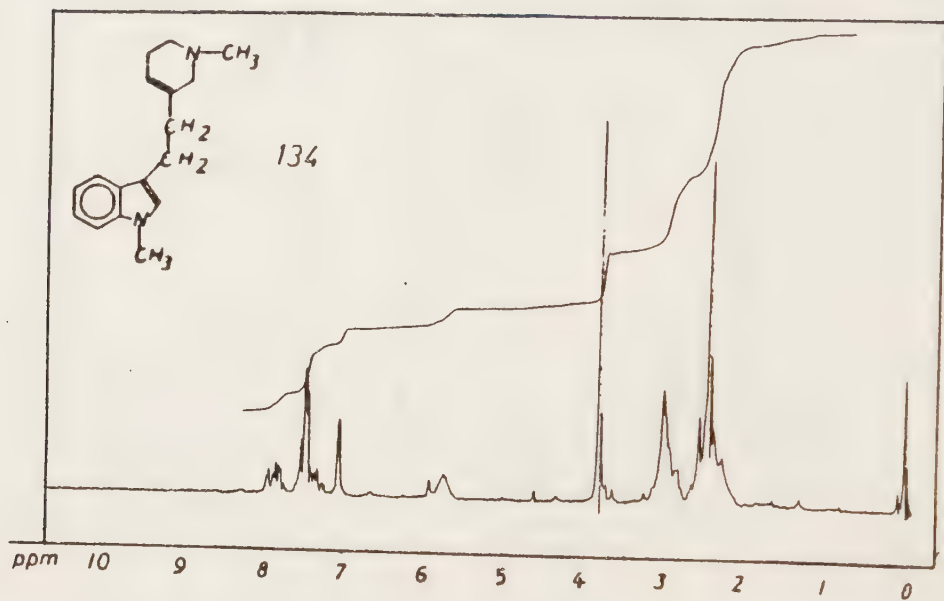


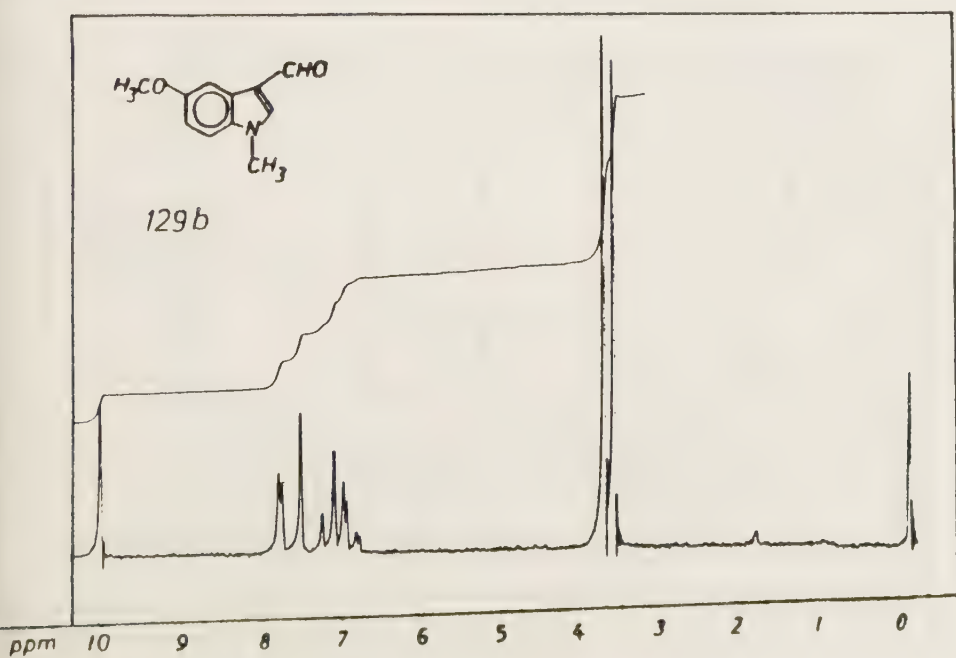
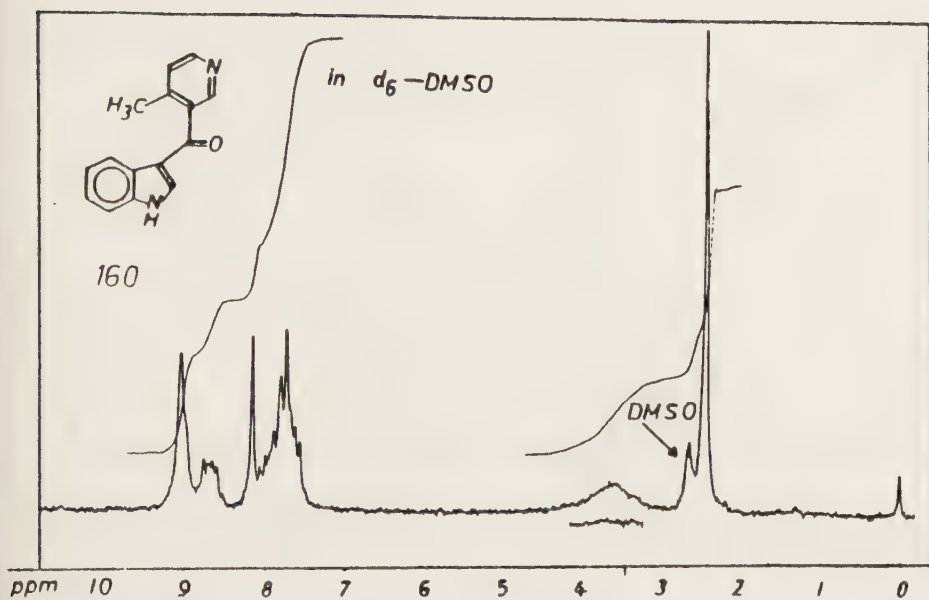


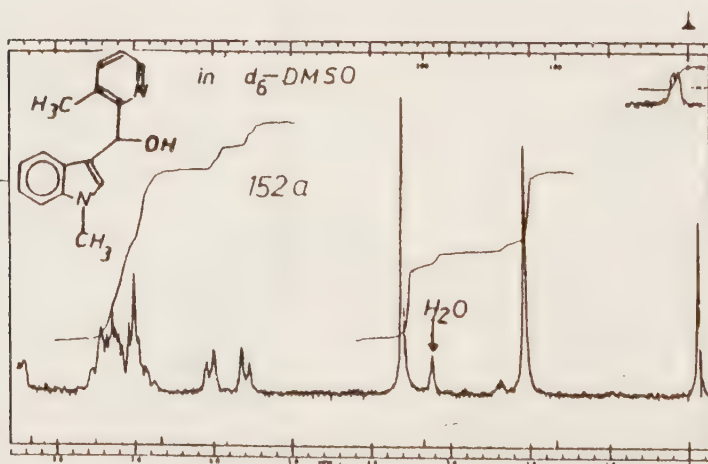
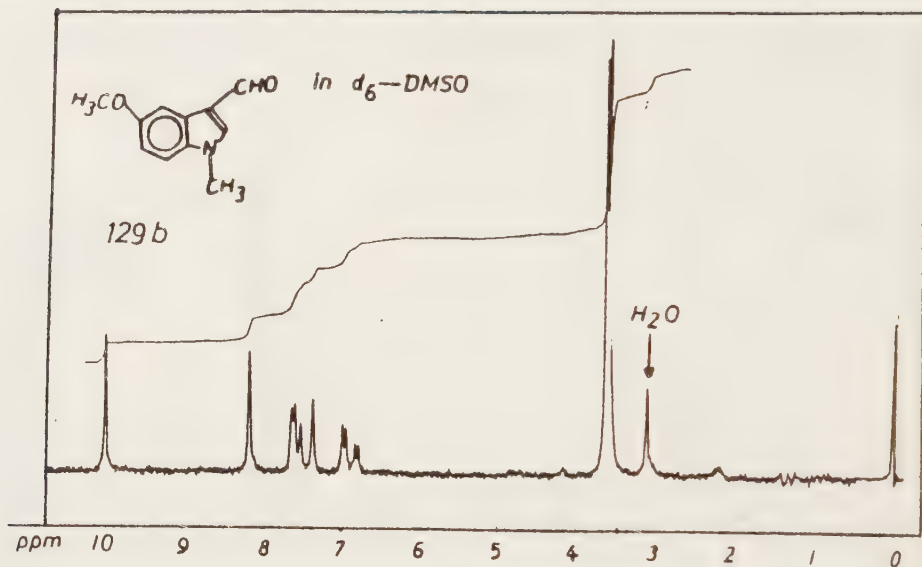


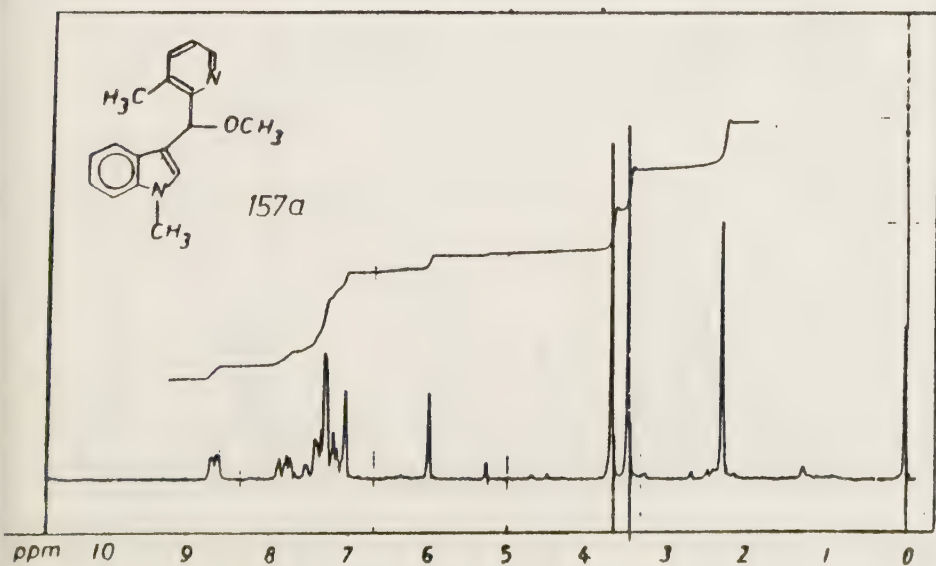
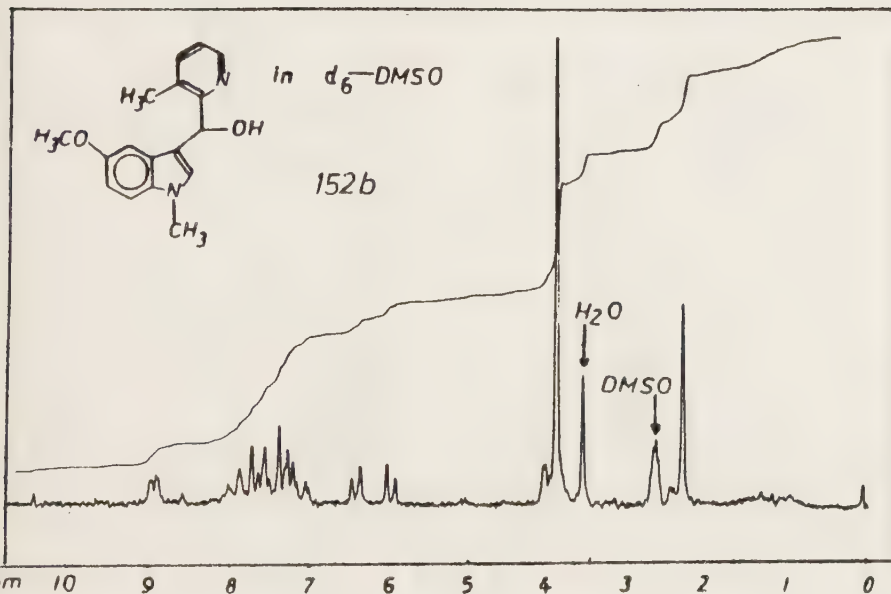


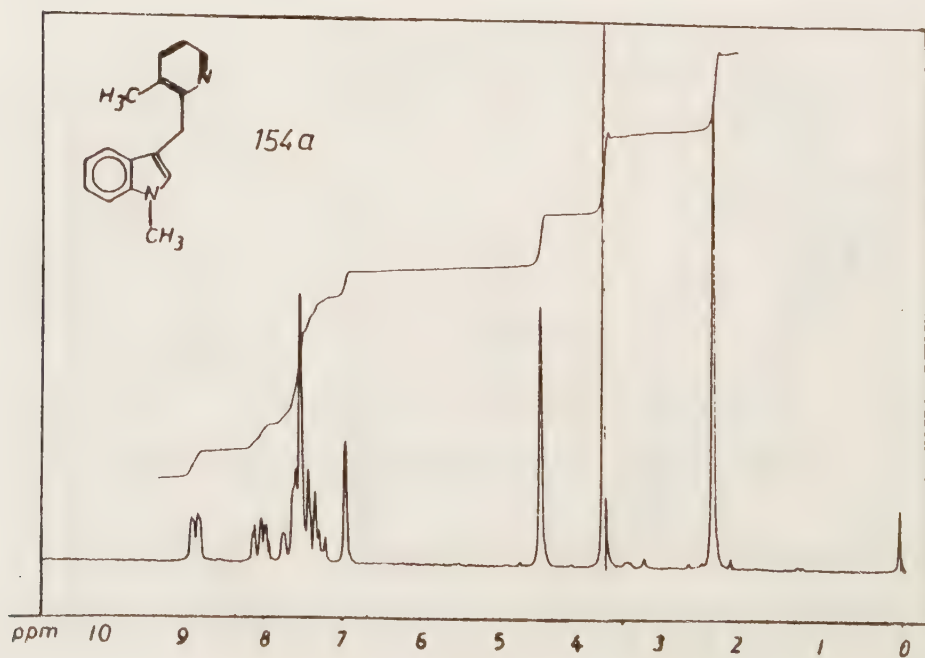
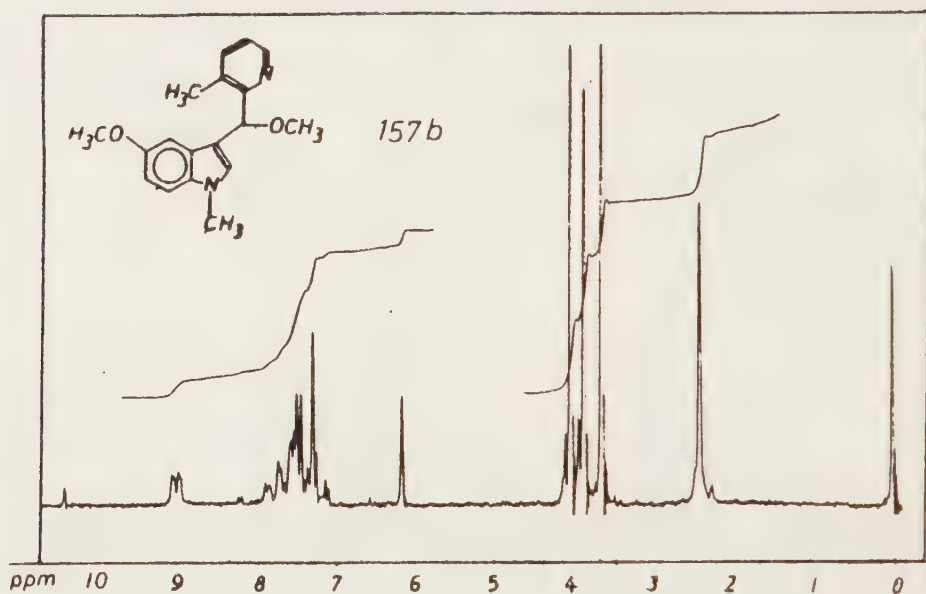


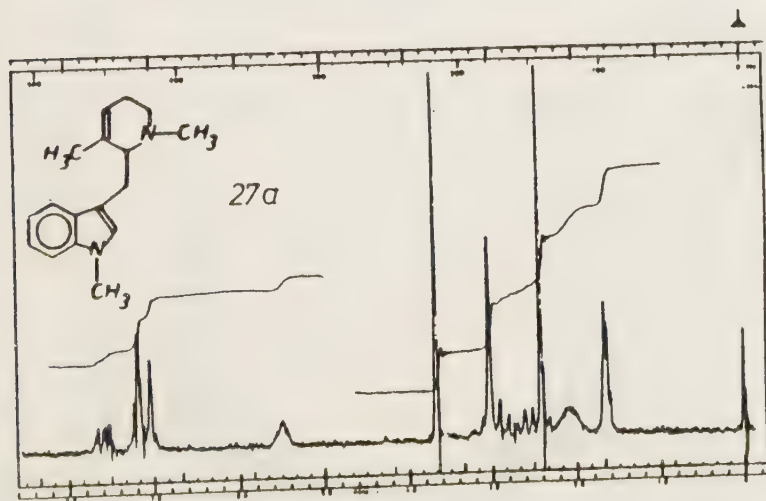
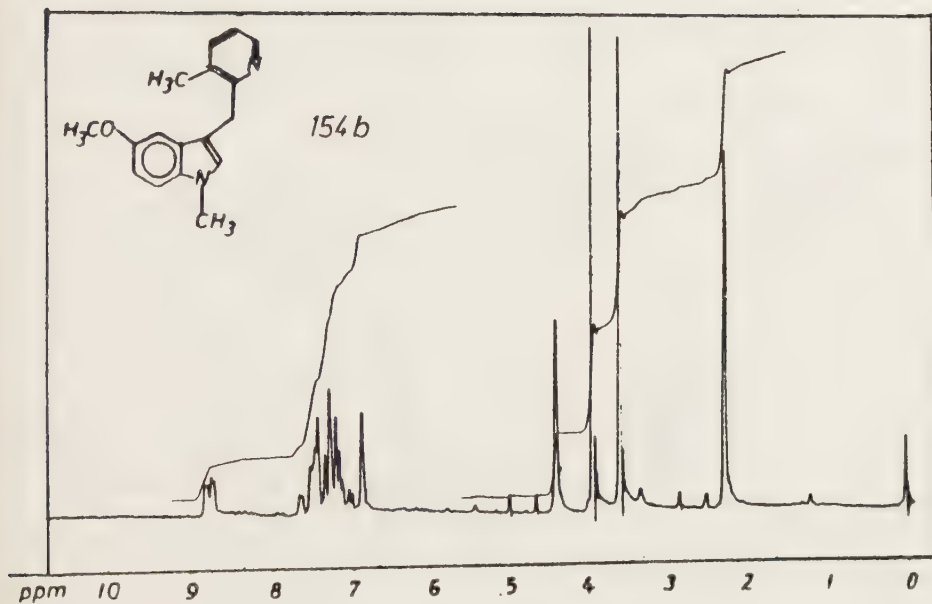


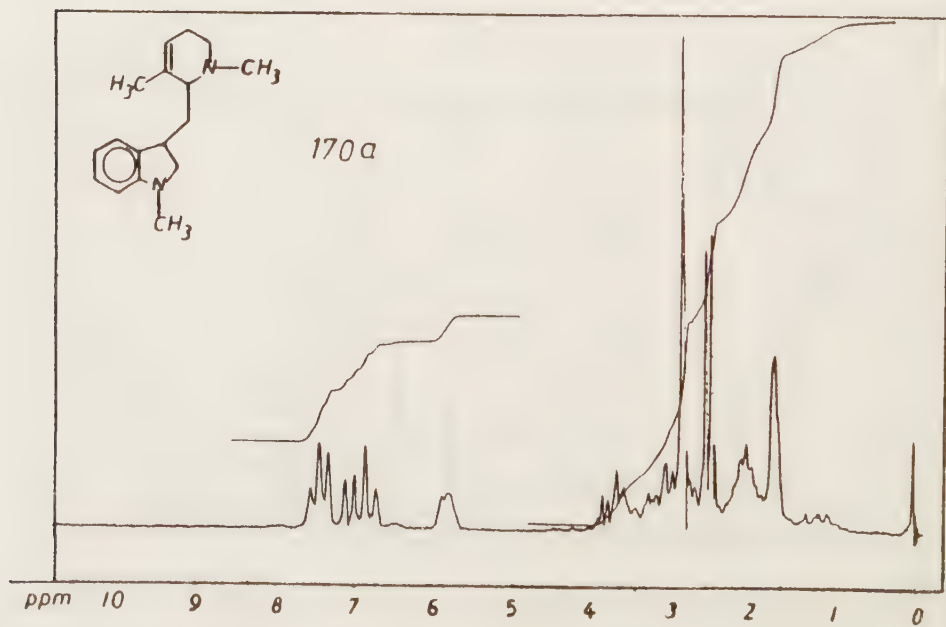
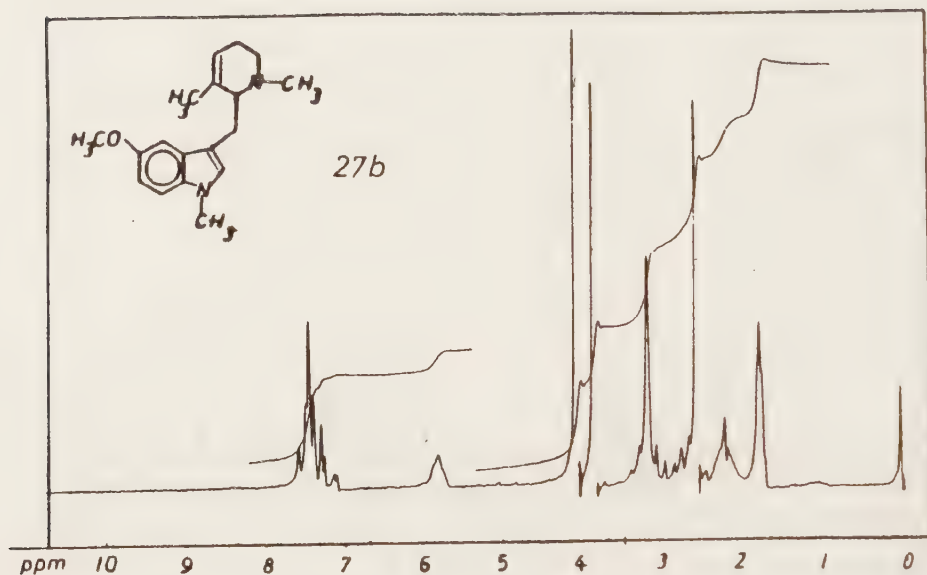


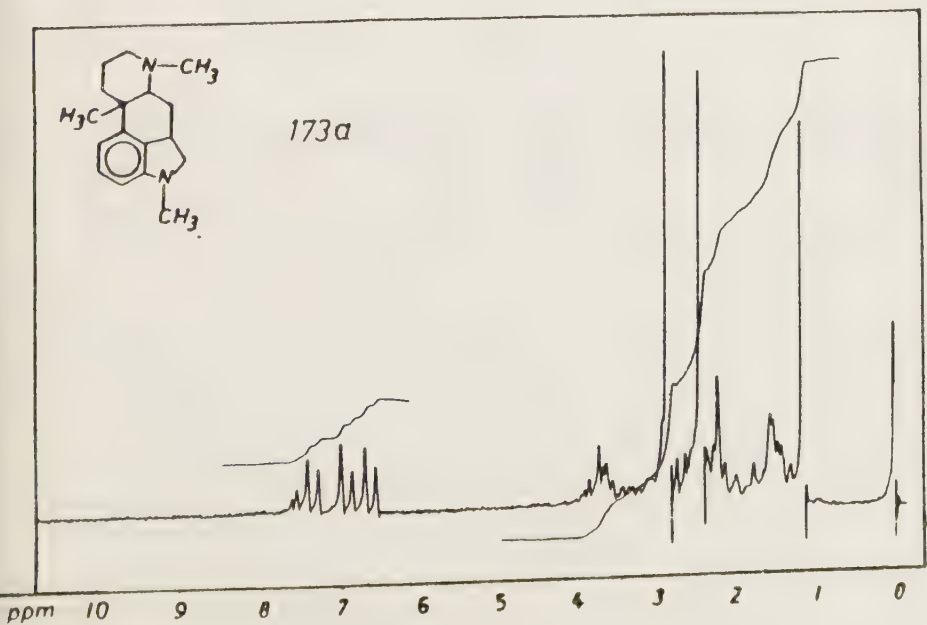
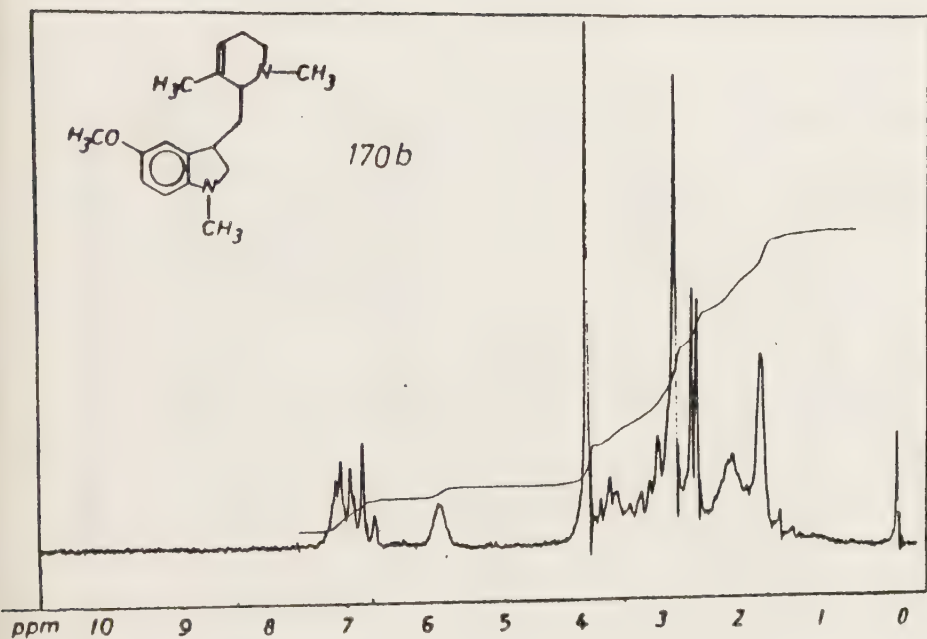


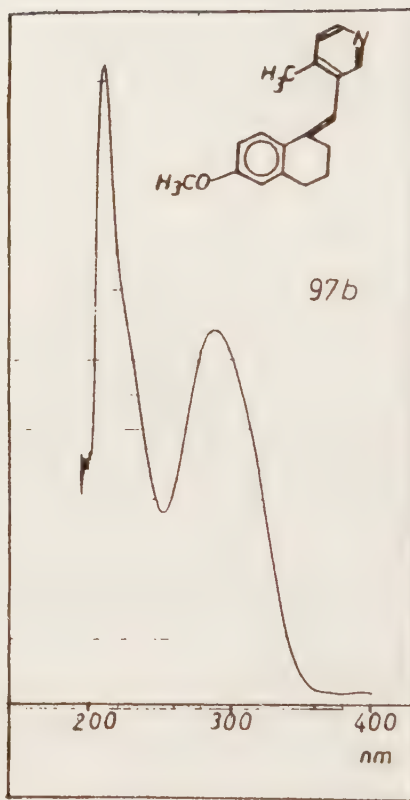
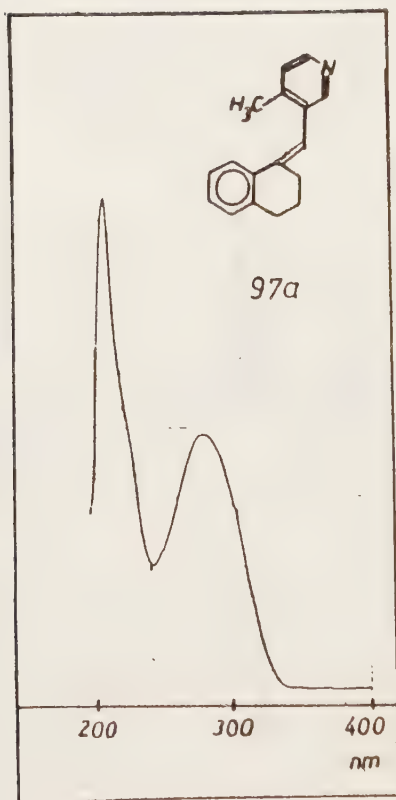


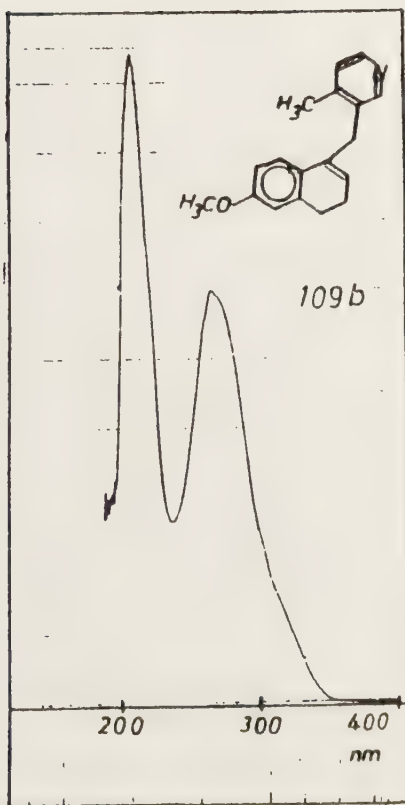
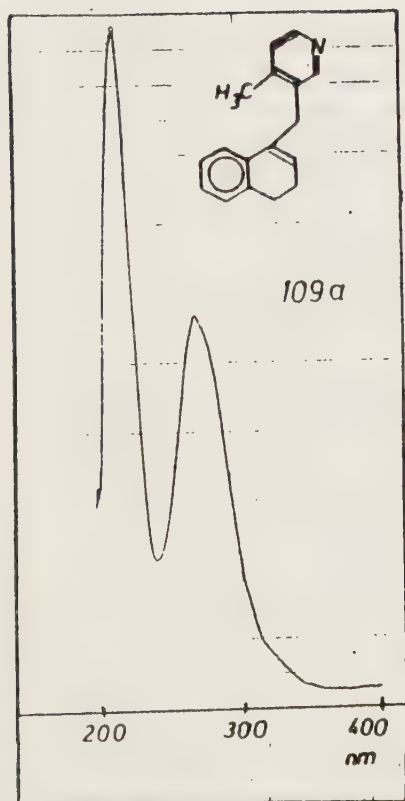












6. Literaturverzeichnis

1. a) R. Grewe, *Naturwissenschaften* 33, 333 (1946)
 b) R. Grewe, A. Mondon, *Chem. Ber.* 81, 279 (1948)
2. M. Gates, J. Tschudi, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1109 (1952)
3. O. Eisleb, *Med. u. Chem.* 4, 213 (1942)
4. a) O. Schaumann, *Pharmazie* 4, 364 (1949)
 b) O. Schaumann, *Angew. Chem.* 66, 765 (1954)
5. E.L. May, *J. Org. Chem.* 21, 899 (1956)
6. a) M. Kothari, Dissertation Bonn 1969
 b) M. Kothari, E. Reimann, F. Zymalkowski, *Liebigs Ann. Chem.* 1975, 1065
7. N. Sugimoto, S. Ohishiro, *Tetrahedron* 8, 296 (1960)
8. E. Reimann, I. Schwaetzer, F. Zymalkowski, *Liebigs Ann. Chem.* 1975, 1070
9. E. Reimann, *Liebigs Ann. Chem.*, 1963 (1978)
10. G. Bauer, Dissertation München 1982
11. E. Reimann, R. Reitz, *Liebigs Ann. Chem.* 1975, 1087
12. J.M. Friesinger, Dissertation München 1984
13. D.C. Horwell, *Tetrahedron* 36, 3123 (1980)
14. W. Oppolzer, E. Francotte, K. Bättig, *Helv. Chim. Acta* 64, 478 (1981)
15. L.C. Craig, *J. Am. Chem. Soc.* 56, 231 (1934)
16. J.M. Bobbitt, D.A. Scola, *J. Org. Chem.* 25, 560 (1960)
17. J.L. Webb, *J. Am. Chem. Soc.* 66, 1456 (1944)
18. *Methodicum Chemicum*, Band 7, 42 (Thieme, 1980)
19. F. Bennington, R.D. Morin, *J. Org. Chem.* 25, 1912 (1960)
20. H. Gilman, S.M. Spatz, *J. Org. Chem.* 16, 1485 (1951)
21. E.M. Kaiser, J.D. Petty, *J. Org. Chem.* 41, 716 (1976)
22. J.P. Wibaut, A.P. De Jonge, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 70, 1059 (1981)
23. R. Baltzky, J.S. Buck, *J. Am. Chem. Soc.* 65, 1984 (1943)
24. F. Zymalkowski, E. Reimann, *Liebigs Ann. Chem.* 715, 99 (1968)
25. N. Lodde, Dissertation Bonn 1979

26. E. Reimann, I. Langwieler, Arch. Pharm. 311, 907 (1978)
27. F.C. Uhle, J.E. Krüger, A.E. Rogers, J. Am. Chem. Soc. 78, 1932 (1956)
28. Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme), Band IV/1c, 380 (1980)
29. L.F. Fietze, Th. Eicher: Reaktionen und Synthesen (Thieme), 392 (1981)
30. F. Zymalkowski: Katalytische Hydrierungen (F. Enke-Verlag), 14 (1965)
31. R. Knick, Chem. Ber. 35, 1165 (1902)
32. V. Lucchini, P.R. Wells, Org. Magn. Reson. 8, 137 (1976)
33. Organikum, Deutscher Verlag d. Wissenschaften Berlin 1977, 15. Auflage, 551
34. E. Schenker, Angew. Chem. 73, 81 (1961)
35. R.E. Lyle, P.S. Anderson, The Reduction of Nitrogen Heterocycles with Complex Metal Hydrides, Advances in Heterocyclic Chemistry, Band 6, 45 (1966)
36. P. Sykes: Reaktionsmechanismen der org. Chemie, 7. Auflage, taschentext 20, Verlag Chemie, Weinheim, 1976
37. G. Olah: Friedel-Crafts and related Reactions Vol. 2, Part 1, Interscience Publishers, 1964
38. W. Dammertz, Dissertation Bonn 1978
39. Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme), Band 13/2a, 353 (1973)
40. Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme), Band 7/2a, 603 (1973)
41. H. Gilman, F. Schulze, J. Am. Chem. Soc. 47, 2002 (1925)
42. Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme), Band 6/1a/Teil 2, 932 (1980)
43. M.G. Van Campen, D.F. Meisner, St.M. Farmerter, J. Am. Chem. Soc. 70, 2296 (1948)
44. A.H. Jackson, G.W. Stewart, G.A. Charnock, J.A. Martin, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1974, 1911
45. N.F. Albertson, U.S. Patent, 3,382,249 (May 7, 1968)
46. A.D. Miller, J. Am. Chem. Soc. 78, 674 (1956)
47. N.K. Wilson, J.B. Stothers, J. Magn. Reson. 15, 31 (1976)
48. D.M. Grant, J. Am. Chem. Soc. 99, 7143 (1977)

49. H.O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun: ^{13}C -NMR-Spektroskopie (Thieme), 145/146 (1984)
50. M.J. Hearn, S.L. Swanson, J. Heterocycl. Chem. 18, 207 (1981)
51. K. Tsuda, R. Hayatsu, J. Am. Chem. Soc. 78, 4107 (1956)
52. E. Reimann, Arch. Pharm. 315, 609 (1982)
53. a) R. Bodalski, A. Malkiewicz, Bull. Acad. Pol. Sci., Ser. Sci. Chim., Vol. XIII, No. 3, 139 (1965)
b) C. A. 63, 8310 (1965)
54. Y. Sawa, R. Maedea, Japan. Pat. 2147 (1965)
ref.: C. A. 62, 14635d (1965)
55. Y.H. Lai, Synthesis 1981, 585
56. H.J. Bestmann, R. Härtel, H. Häberlein, Liebigs Ann. Chem. 718, 33 (1968)
57. S. Hünig et al.: Integriertes organ. Praktikum (Verlag Chemie), 391 (1979)
58. a) W. Sarnecki, H. Pommer, DBP 1.046.046, 11.12.58
b) BASF, Brit. Patent 812,522, Apr. 29, 1959
ref.: C. A. 53, 19975f (1959)
59. a) H. Pfander, A. Lachenmeier, Helv. Chim. Acta 63, 1377 (1980)
b) L.F. Fietze, Th. Eicher: Reaktionen und Synthesen (Thieme), 448 (1981)
60. D. Taub, R.D. Hoffsommer, C.H. Kuo, Tetrahedron 29, 1447 (1973)
61. J.D. Surmatis, A. Ofner, J. Org. Chem. 28, 2735 (1963)
62. M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh: Spektroskopische Methoden in der organ. Chemie (Thieme), 74 (1984)
63. H.G.O. Becker: Elektronentheorie organ.-chemischer Reaktionen (Verlag Harri Deutsch), 163 (1975)
64. D.H. Williams, J. Flemming: Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung (Thieme), 101 ff (1979)
65. Pretsch, Clerc, Seibl, Simon: Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen (Springer, 1981)
66. W.A. Ayer, L.M. Browne, S. Fung, J.B. Stothers, J. Magn. Reson. 11, 73 (1978)

67. L.M. Browne, R.G. Klink, J.B. Stothers, J. Magn. Reson. 12, 561 (1979)
68. U. Thyroff, Dissertation München 1984
69. a) Th.J. de Boer, H.J. Backer, Org. Synth., Coll. Vol. IV, 250 (1963)
b) Th.J. de Boer, H.J. Backer, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 73, 229 (1954)
70. S.H. Wilen: Topics in Stereochemistry, Vol. 6, 107, Wiley-Interscience, New York (1971)
71. B. Testa: Grundlagen der organ. Stereochemie (Verlag Chemie), 165 (1983)
72. H.R. Christen: Grundlagen der organ. Chemie (Salle + Sauerländer), 238 (1982)
73. G. Ehrhart, H. Ruschig, Arzneimittel (Verlag Chemie), Band 1, 67 ff (1972)
74. H.A. Hageman, Org. React. 7, 198 (1953)
75. J.D. Hobson, J.G. Mc Cluskey, J. Chem. Soc. (C), 2015 (1967)
76. M.M. Abdel-Monem, P.S. Portoghese, J. Med. Chem. 15, 208 (1972)
77. T.A. Montzka, J.D. Matiskella, R.A. Partyka, Tetrahedron Lett. 14, 1325 (1974)
78. S.W. Baldwin, P.W. Jeffs, S. Natarja, Synth. Commun. 7, 79 (1977)
79. W. Dammertz, E. Reimann, Arch. Pharm. 315, 27 (1982)
80. E. Schröder, C. Rufer, R. Schmiechen: Arzneimittelchemie (Thieme, 1982)
81. S. Archer, N.F. Albertson, J. Med. Chem. 7, 123 (1964)
82. E.L. May, N.B. Eddy, J. Org. Chem. 24, 1435 (1959)
83. Naresh Kumar Padam, C. Jain, Nitya Anand, Indian J. Chem. 17 B, 239 (1979)
84. P.N. James, H.R. Snyder, Org. Synth. Coll. Vol. IV, 539 (1963)
85. W.J. Houlihan: Heterocyclic Compounds, Indole and its Derivates, Ed. John Wiley and Sons, Vol. 25, Part 3, 370 (1972)
86. R.J. Sundberg: The Chemistry of Indoles (Academic Press), Vol. 18, 402 (1970)

87. a) V.M. Radionov, T.K. Veselovskaya, J. Gen. Chem. 20, 2202 (1950)
b) C. A. 45, 7106e (1951)
88. S. Osmond de Silva, V. Snieckus, Can. J. Chem. 52, 1294 (1974)
89. A. Robin Mattocks, J. Chem. Soc.. Perkin Trans. 1, 1978, 896
90. L. Chevolot, A. Husson, Bull. Soc. Chim. Fr. 1976, 1222
91. H. Volz, Kontakte (Merck), 14 ff (1984/8)
92. H. Hellmann, O. Schumacher, Liebigs Ann. Chem. 640, 79 (1961)
93. D. Pelaprat, R. Oberlin, J. Med. Chem. 23, 1330 (1980)
94. P. Hiremath, Adv. Heterocycl. Chem. 15, 308 (1973)
95. L.A. Cohen, J.W. Duly, H Kny, B. Witkop, J. Am. Chem. Soc. 82, 2184 (1960)
96. M. Polonovski, M. Polonovski, Bull. Soc. Chim. Fr. 1927, 1190
97. R. Huisgen, F. Bayerlein, W. Heydkamp, Chem. Ber. 92, 3223 (1959)
98. A. Cavé, C. Kan-Fan, P. Potier, Tetrahedron 23, 4681 (1967)
99. R.G. Parker, J.D. Roberts, J. Org. Chem. 35, 996 (1970)
100. W.J. Houlihan; Heterocyclic Compounds, Indole and its Derivates, Ed. John Wiley and Sons, Vol. 25, Part 1, 66 (1972)
101. C. Morrison, J. Org. Chem. 32, 3691 (1967)
102. E. Mutschler: Arzneimittelwirkungen (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart), 342 ff (1981)
103. H. Bader, W. Oroshnik, J. Am. Chem. Soc. 79, 5686 (1957)
104. E. Vohwinkel, J. Blüthe, Chem. Ber. 107, 1353 (1974)
105. Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme) Band IV/1c, 380 (1980)
106. J. Thesing, Chem. Ber. 87, 692 (1954)
107. J. March: Advanced Organic Chemistry (J. Wiley), 706 (1985, Third Edition)
108. W.J. Houlihan; Heterocyclic Compounds, Indole and its Derivates, Ed. John Wiley and Sons, Vol. 25, Part 2, 148 (1972)

109. J.C. Powers, J. Org. Chem. 30, 2534 (1965)
110. Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme)
Band XIII/2a, 254 (1973)
111. K.M. Biswas, J. Magn. Reson. 23, 218 (1985)
112. H. Plieninger, Chem. Ber. 88, 370 (1955)
113. J. Besserji, A. Chalderjee, S. Manna, Heterocycles
15, 325 (1981)
114. M. Julia, H. Gaston-Breton, Bull. Soc. Chim. Fr.
1966, 1335
115. a) M.N. Preobrazkenskaya, Russ. Chem. Rev. 36,
758 (1967)
b) W.J. Houlihan: Heterocyclic Compounds, Indoles
and its Derivates, Ed. John Wiley and Sons,
Vol. 25, Part 1, 461 ff (1972)
116. G.W. Gribble, J.H. Hofman, Synthesis 1977, 859
117. J.G. Berger, J. Med. Chem. 20, 600 (1977)
118. N. Dennis, Badr El Ibrahim, Alan R. Katritzky,
Synthesis 1976, 105
119. J.T. Litchfield, F. Wilcoxon, J. Pharmacol. Exp.
Ther. 96, 99 (1949)
120. S. Irwin, Science 136, 123 (1962)
121. L.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol. 125,
237 (1959)
122. H.I. Chernov et al., Arch. int. Pharmacodyn. 167 (1),
171 (1967)
123. R. Koster et al., Fed. Poc. 18, 412 (1959)
124. E.J. Verspohl, Ph. Ztg. 42 (128), 2357 (1983)
125. J. Dews, Brit. J. Pharmacol. Chemother. 8, 46 (1953)
126. C. Bianchi, J. Franceschini, Brit. J. Pharmacol.
9, 280 (1954)
127. C. Weygand, G. Hilgetag: Organisch-chemische Ex-
perimentierkunst /J.A. Barth, Leipzig), 345 (1970)
128. L. Long, A. Burger, J. Org. Chem. 6, 852 (1941)
129. I.I. Chizhevskaya, Z.B. Idelchik, J. Gen. Chem.
27, 95 (1957)
130. F.M. Fieser: Reagents for Organic Syntheses
(John Wiley and Sons), 523 (1967)

131. R. Köster, Liebigs Ann. Chem. 1975, 2150
132. G.H. Jeffery, A.J. Vogel, J. Chem. Soc. 1948, 1804
133. F.M. Fieser: Reagents for Organic Syntheses
(John Wiley and Sons), 1159 (1967)
134. Paul A.J. Janssen, J.Med.Pharm.Chem, 1, 281 (1959)

Lebenslauf

- 25.4.1956 Geboren in Herrsching/Ammersee
Eltern: Georg und Anna Hargasser
- 1962-1966 Besuch der Volksschule in Dießen/Ammersee
- 1966-1967 Besuch des Gymnasiums in Weilheim
- 1967-1975 Besuch des Erasmus-Grasser-Gymnasiums
in München
- 21.6.1975 Abitur
- 1.7.1975- Wehrdienst
3.12.1975
- 4.12.1975- Zivildienst im Kreiskrankenhaus
31.10.1976 München-Pasing
- 1977-1981 Studium der Pharmazie an der Friedrich-
Alexander Universität Erlangen-Nürnberg
- 10.9.1979 Erster Abschnitt der Pharmazeutischen
Prüfung
- 30.11.1981 Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen
Prüfung
- 1.11.1981- Pharmaziepraktikant in der St. Heinrich-
31.10.1982 Apotheke in München
- 2.5.1983 Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen
Prüfung
- 15.6.1983 Approbation als Apotheker
- ab 1.9.1983 Doktorand bei Herrn Prof. Dr. E. Reimann
und wissenschaftliche Hilfskraft am
Pharmazeutischen Institut, München

1. Die ...
 2. Die ...
 3. Die ...
 4. Die ...
 5. Die ...
 6. Die ...
 7. Die ...
 8. Die ...
 9. Die ...
 10. Die ...
 11. Die ...
 12. Die ...
 13. Die ...
 14. Die ...
 15. Die ...
 16. Die ...
 17. Die ...
 18. Die ...
 19. Die ...
 20. Die ...
 21. Die ...
 22. Die ...
 23. Die ...
 24. Die ...
 25. Die ...
 26. Die ...
 27. Die ...
 28. Die ...
 29. Die ...
 30. Die ...
 31. Die ...
 32. Die ...
 33. Die ...
 34. Die ...
 35. Die ...
 36. Die ...
 37. Die ...
 38. Die ...
 39. Die ...
 40. Die ...
 41. Die ...
 42. Die ...
 43. Die ...
 44. Die ...
 45. Die ...
 46. Die ...
 47. Die ...
 48. Die ...
 49. Die ...
 50. Die ...
 51. Die ...
 52. Die ...
 53. Die ...
 54. Die ...
 55. Die ...
 56. Die ...
 57. Die ...
 58. Die ...
 59. Die ...
 60. Die ...
 61. Die ...
 62. Die ...
 63. Die ...
 64. Die ...
 65. Die ...
 66. Die ...
 67. Die ...
 68. Die ...
 69. Die ...
 70. Die ...
 71. Die ...
 72. Die ...
 73. Die ...
 74. Die ...
 75. Die ...
 76. Die ...
 77. Die ...
 78. Die ...
 79. Die ...
 80. Die ...
 81. Die ...
 82. Die ...
 83. Die ...
 84. Die ...
 85. Die ...
 86. Die ...
 87. Die ...
 88. Die ...
 89. Die ...
 90. Die ...
 91. Die ...
 92. Die ...
 93. Die ...
 94. Die ...
 95. Die ...
 96. Die ...
 97. Die ...
 98. Die ...
 99. Die ...
 100. Die ...



